

UNIVERSITÉ DE BORDEAUX
FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

1930-1931. — N° 90

LE
DIAGNOSTIC BIOLOGIQUE DE LA GROSSESSE
PAR LES TESTS-ANIMAUX

THÈSE POUR LE DOCTORAT EN MÉDECINE

présentée et soutenue publiquement le Mercredi 22 avril 1931

PAR

Robert-Georges-André BOUC

INTERNE DES HÔPITAUX
LAURÉAT DES HÔPITAUX

Né à DŒUIL-SUR-LE-MIGNON (Charente-Inférieure), le 23 mars 1903.

Examineurs de la Thèse	{	MM. ANDÉRODIAS, professeur....	<i>Président.</i>
		GUYOT, professeur.....	} <i>Juges</i>
		PERY, agrégé	
		FAUGÈRE, agrégé	

BORDEAUX
IMPRIMERIE DE L'ACADÉMIE ET DES FACULTÉS
Y. CADORET
3, PLACE SAINT-CHRISTOLY, 3

1931



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41548422_0011

UNIVERSITÉ DE BORDEAUX
FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

1930-1931. — N° 90

LE
DIAGNOSTIC BIOLOGIQUE DE LA GROSSESSE
PAR LES TESTS-ANIMAUX

THÈSE POUR LE DOCTORAT EN MÉDECINE

présentée et soutenue publiquement le Mercredi 22 avril 1931

PAR

Robert-Georges-André BOUC

INTERNE DES HÔPITAUX
LAURÉAT DES HÔPITAUX

Né à DCEUIL-SUR-LE-MIGNON (Charente-Inférieure), le 23 mars 1903.

Examineurs de la Thèse	{	MM. ANDÉRODIAS, professeur....	<i>Président.</i>
		GUYOT, professeur.....	{ <i>Juges.</i>
		PERY, agrégé	
		FAUGÈRE, agrégé	

BORDEAUX
IMPRIMERIE DE L'ACADÉMIE ET DES FACULTÉS
Y. CADORET
3, PLACE SAINT-CHRISTOLY, 3

1931

FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE BORDEAUX

M. SIGALAS..... Doyen.

PROFESSEURS HONORAIRES :

MM. POUSSE, MOURE, PRINCETEAU, W. DUBREUILH, RIVIÈRE,
BARTHE, LE DANTEC, DENIGÈS.

PROFESSEURS

	MM.		MM.
Clinique médicale.....	MAURIAC.	Zoologie et parasitologie.....	MANDOUL
id.....	CASSAET.	Médecine expérimentale.....	N
Clinique chirurgicale.....	CHAVANNAZ.	Clinique ophtalmologique.....	TEULIÈRES.
id.....	BÉGOUIN.	Clinique chirurg. infantile et orthopédie.....	ROCHER.
Pathologie et thérapeutiques générales.....	CARLES.	Clinique gynécologique.....	GUYOT.
Clinique d'accouchements.....	ANDÉRODIAS.	Clinique méd. des maladies des enfants.....	CRUCHET.
Anatomie pathol. et microscopie clinique.....	SABRAZÈS.	Chimie biologique et médicale.....	DELAUNAY.
Anatomie.....	VILLEMIN.	Physique médicale et pharmaceutique.....	SIGALAS.
Anatomie générale et histologie.....	G. DUBREUIL.	Médec. coloniale et clin. des mal. exotiques.....	BONNIN.
Physiologie.....	PACHON	Clinique des malad. cutanées et syphilitiques.....	PETGES.
Hygiène.....	AUCHÉ.	Clinique des maladies des voies urinaires.....	DUVERGEY
Médecine légale et déontologie.....	LANDE.	Clinique des malad. nerveuses et mentales.....	ABADIE.
Electroradiologie et clin. d'électricité médic.....	RÉCHOU.	Clinique d'oto-rhino-laryngologie.....	PORTMANN.
Chimie.....	CHELLE.	Toxicologie et hygiène appliquée.....	LABAT.
Botanique et matière médicale.....	BEILLE.	Hydrologie thérapeutique et climatologie.....	SELLIER.
Pharmacie.....	DUPOUY.		

MM MICHELEAU, LEURET, DUPÉRIÉ (Médecine générale)

AGRÉGÉS EN EXERCICE :

	MM.		MM.
Anatomie.....	DUBECQ.	Maladies mentales.....	PERRENS.
id.....	DUFOUR.	Chirurgie générale.....	PAPIN.
Histologie.....	LACOSTE.	id.....	JEANNENEY.
Physiologie.....	FABRE.	id.....	CHARRIER.
Anatomie pathologique.....	MURATET.	id.....	LOUBAT.
Parasitologie et sciences naturelles.....	R. SIGALAS.	Obstétrique.....	PERY.
Médecine générale.....	GREYX.	id.....	RIVIÈRE.
id.....	N.	Ophtalmologie.....	BEAUVIEUX.
id.....	AUBERTIN.	Dermatologie et syphiligraphie.....	JOULIA.
id.....	DAMADE	Pharmacie.....	GOLSE.
id.....	PIÉCHAUD.	Chimie générale pharmaceut. et toxicologie.....	VITTE
id.....	DELMAS-MARSALET.		

COURS COMPLÉMENTAIRES :

	MM.		MM.
Clinique dentaire.....	CAVALIÉ.	Puériculture.....	FAUGÈRE.
Médecine opératoire.....	PAPIN.	Démonstrations et préparations pharmac.....	N.
Accouchements.....	N.	Pharmacie chimique.....	GOLSE.
Ophtalmologie.....	CABANNES.	Zoologie et parasitologie.....	R. SIGALAS.

Orthopédie chez l'adulte, pour les accidenté du travail, les mutilés de guerre et les infirmes. MM. N.

Cours complémentaire annexe. — Prothèse et rééducation professionnelle..... GOURDON

Par délibération du 5 août 1879, la Faculté a arrêté que les opinions émises dans les Thèses qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, et qu'elle entend ne leur donner ni approbation ni improbation.



A LA MEMOIRE DE MES GRANDS-PARENTS

A MON PERE ET A MA MERE

Faible témoignage de ma reconnaissance pour l'affection dont ils m'ont toujours entouré et les durs sacrifices qu'ils se sont imposés pour moi.

A MA FEMME

En gage de ma vive affection.

A MA FILLE GENEVIEVE

A MES BEAUX-PARENTS

A MON GRAND-PERE ARMAND

A MES ONCLES ET A MES TANTES

A MON PREMIER MAITRE
MONSIEUR A. BEAUMONT.

A MES CAMARADES DE L'INTERNAT

MEIS, ET AMICIS

A MES MAITRES DE LA FACULTE

A MES MAITRES DES HOPITAUX

EXTERNAT

1924. MONSIEUR LE PROFESSEUR ROCHER.
MONSIEUR LE PROFESSEUR GUYOT.
1925. MONSIEUR LE PROFESSEUR SABRAZES.
MONSIEUR LE PROFESSEUR LEURET.

INTERNAT

1926. MONSIEUR LE DOCTEUR ROCAZ.
MONSIEUR LE DOCTEUR VERDELET.
1927. MONSIEUR LE PROFESSEUR CARLES.
MONSIEUR LE PROFESSEUR CRUCHET.
1929. MONSIEUR LE PROFESSEUR ANDERODIAS.
MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ PERY.
1930. MONSIEUR LE PROFESSEUR CRUCHET.
MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ PERY.

A MESSIEURS LES DOCTEURS

L. SERVANTIE

*Docteur en Pharmacie,
Chef adjoint du Laboratoire de biologie à l'Hôpital Saint-André.*

ET

P. PIECHAUD

Chef du Laboratoire de la Clinique médicale infantile.

Qui nous ont inspiré ce travail et nous
ont constamment guidé au cours de nos
recherches expérimentales.

A MON MAITRE

MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ PERY.

*Accoucheur des Hôpitaux,
Chirurgien en chef de la Maternité,
Officier de l'Instruction publique.*

Qui voulut bien nous réserver le meilleur accueil au cours de notre année d'internat dans son service de la maternité. Témoinage de notre vive gratitude.

A MONSIEUR LE DOCTEUR BALARD.

Accoucheur des Hôpitaux,

En témoignage de notre respectueuse reconnaissance pour les conseils éclairés qu'il nous a toujours prodigués.

A MON MAÎTRE

MONSIEUR LE PROFESSEUR R. CRUCHET,

*Professeur de Clinique médicale des maladies des enfants
à la Faculté de Médecine et de Pharmacie de Bordeaux,
Médecin des Hôpitaux,
Chevalier de la Légion d'honneur
Croix de guerre,
Officier de l'Instruction publique.*

CHER MAÎTRE,

Vous n'avez cessé de nous témoigner, au cours de nos deux stages dans votre service, la plus affable et la plus délicate bienveillance. Vous avez bien voulu, en outre, faciliter nos récentes recherches en mettant à notre disposition le matériel expérimental de votre laboratoire. Veuillez agréer, cher Maître, l'hommage de nos sentiments les plus reconnaissants.

A MON MAÎTRE ET PRÉSIDENT DE THÈSE

MONSIEUR LE PROFESSEUR J. ANDERODIAS,

*secr. de Clinique d'accouchements à la Faculté de Médecine de Bordeaux,
Chevalier de la Légion d'honneur
Croix de guerre,
Officier de l'Instruction publique.*

CHER MAÎTRE,

C'est à votre école que nous avons appris à aimer l'Art difficile des accouchements. Pendant notre séjour à la clinique obstétricale, vous avez été pour nous un maître plein d'indulgence et de cordialité; aujourd'hui, vous nous faites le très grand honneur d'accepter la présidence de ce modeste travail. Veuillez nous permettre, cher Maître, de vous offrir l'hommage de notre plus vive gratitude.

LE DIAGNOSTIC BIOLOGIQUE DE LA GROSSESSE

PAR LES TESTS-ANIMAUX

PRELIMINAIRES

Le diagnostic de la grossesse dans les premières semaines est aussi difficile qu'important.

Ce diagnostic, considéré jadis comme impossible ou tout au moins comme incertain avant le quatrième mois, date d'apparition des signes forts, peut en réalité être souvent affirmé dès le troisième mois, parfois même dès le deuxième, grâce à la recherche minutieuse et précise des symptômes cliniques. Il est même relativement facile chez certaines femmes si l'on a soin de procéder méthodiquement, en ayant recours aux divers modes d'exploration, en particulier au toucher vaginal combiné au palper abdominal.

Avant tout autre procédé d'investigation, si ingénieux soit-il, l'examen clinique conservera toujours le droit de priorité dans l'établissement d'un diagnostic.

Mais les difficultés sont parfois considérables, et le diagnostic de la grossesse peut donner lieu à de nombreuses erreurs.

On peut croire à une grossesse qui n'existe pas. D'autres fois, une grossesse existante peut être méconnue ou prise

pour une lésion utérine. Ou bien encore, il peut y avoir co-existence de grossesse et d'affection gynécologique, mais celle-ci occupe le premier plan du tableau clinique, et la grossesse peut n'être même pas soupçonnée.

Certaines tumeurs abdominales, les grossesses tubaires, les aménorrhées de causes diverses, sont d'autant plus embarrassantes pour le clinicien que la thérapeutique varie davantage suivant les cas et qu'on ne dispose pas toujours du temps nécessaire pour voir les choses se caractériser par leur évolution.

Il n'est pas jusqu'à la grossesse nerveuse, qui offre des difficultés réelles souvent méconnues, comme l'a récemment rappelé Redlich.

A cela vient s'ajouter — élément psychologique gênant — le fait que l'intéressée elle-même, comme son entourage, vérifient le diagnostic habituellement sans générosité pour celui qui se sera trompé.

Rien d'étonnant dès lors que, en présence de telles incertitudes, la clinique ait appelé le laboratoire à son secours. Celui-ci apportera-t-il enfin, sinon une solution, du moins un élément nouveau capable de faire pencher la balance en faveur d'une hypothèse ou d'une autre ?

C'est dans cet espoir que, depuis de longues années, de si nombreux chercheurs ont tenté de décrire un procédé biologique pratique et sûr pour le diagnostic de la grossesse.

Dans l'ensemble, deux grands courants d'idées se sont dessinés :

- 1° *Les recherches anciennes*, très nombreuses, dominées par les travaux de Fieux et Mauriac, d'une part, d'Abderhalden de l'autre, et qui n'ont pas donné la solution attendue;
 - 2° *Les recherches modernes*, nées de l'étude approfondie de la physiologie sexuelle féminine, et qui ont permis d'échafauder une excellente méthode de diagnostic.
-

LES RECHERCHES ANCIENNES

Les recherches anciennes sont très nombreuses et de valeur fort inégale.

Les épreuves de la *glycosurie alimentaire* de Frank et Nothmann, Hofbauer, de la *glycosurie phloridzique* de Kamnitzer et Joseph, de la *glycosurie adrénalinienne* de Roubischek, sont généralement positives pendant la grossesse, et même assez précocement. Mais des femmes non enceintes, atteintes d'affections diverses, peuvent aussi réagir positivement à l'épreuve.

L'augmentation de la vitesse de sédimentation des globules rouges pendant la grossesse — épreuve de Fahreus — n'offre pas non plus de garanties suffisantes pour être retenue.

Les travaux de Calmette sur le pouvoir hémolysant du venin de cobra suscitèrent, en 1902, la mise en pratique d'une méthode nouvelle, dite épreuve de la *cobralyse*, qui connut avec Heinemann une ère de prospérité d'ailleurs éphémère. Le sérum de femme enceinte, particulièrement riche en lipoides, aurait de ce fait un pouvoir activant très marqué vis-à-vis d'un mélange de globules rouges et de solution de venin de cobra. Cette méthode manque totalement de spécificité et ne mérite pas d'être retenue.

Le même échec fut réservé à une foule d'autres méthodes : recherche du *pouvoir antitryptique* (Achalme et Dienst, puis Bar, Daunay, Ecalle); recherche de la *quantité des graisses et des lipoides* (Bar et Daunay); méthodes des *intradermo-réactions* (*cutiplacentine* de Engelhorn et Wintz), de la *précipitine* de Freund Kammer, de l'*antithrombine* et de la *méiostagmine*, de l'*acétonurie* de Porges Novak.

Les méthodes de *séro-diagnostic* furent-elles plus heureuses ?

En 1907, *Beauvy* et *Chirié* recherchèrent par la méthode de Bordet-Gengou la présence d'anticorps placentaires dans le sang maternel et dans le sang fœtal. Utilisant comme antigène du placenta à terme et recherchant l'anticorps chez la femme à terme, ils n'obtinrent que des résultats négatifs et conclurent à l'absence d'anticorps placentaires dans le sang maternel.

En février 1910, *Fioux* et *Mauriac*, reprenant la question, partirent de l'idée directrice suivante : l'œuf villeux est une véritable greffe parasite qui peut aller jusqu'à la tumeur maligne lorsque l'attaque syncytiale est trop vive; d'où, s'il y a, chez la femme enceinte, une toxémie d'origine villeuse, elle doit, semble-t-il, se montrer au début de la gestation, au moment où le revêtement épithélial bourgeonnant est en pleine et active vitalité.

Ils employèrent, à titre d'antigène, des villosités provenant d'œufs d'âges différents et constatèrent que :

- 1° les villosités des œufs jeunes (de 6 à 12 semaines) pouvaient fonctionner comme antigène vis-à-vis du sérum de certaines femmes enceintes;
- 2° les placentas de 3 et 4 mois donnaient des résultats variables et douteux;
- 3° les placentas de plus de 4 mois ne donnaient aucun résultat.

Les auteurs utilisèrent dès lors comme antigène les villosités d'œuf vivant et âgé de 1 à 3 mois et purent ainsi, dans un certain nombre de cas, mettre en évidence l'anticorps chorio-villeux dans le sérum de la femme enceinte de un à quatre mois, jamais au delà.

Mais les réactions observées sont rares, faibles et fugaces, et le procédé n'a pu entrer définitivement dans la pratique.

Bār et *Daunay*, puis *Ecalte*, dans leurs recherches ultérieures, arrivèrent aux mêmes constatations et conclurent comme *Fioux* et *Mauriac* que ce *séro-diagnostic* est d'une trop grande

fragilité pour avoir la prétention de se substituer au diagnostic clinique.

La réaction d'Abderhalden, d'une haute portée théorique, eut à son tour, en 1913-1914, un retentissement énorme.

Elle a pour but de mettre en évidence des ferments capables d'attaquer l'albumine placentaire. Elle consiste à placer dans un cône dialyseur du sérum de femme enceinte et du placenta préalablement débarrassé de sang, puis à rechercher les produits dialysés par une réaction colorée.

Le sérum de femme enceinte dédouble toujours cette albumine placentaire. La réaction apparaît au premier ou au deuxième mois de la grossesse et persiste, en général, trois mois après l'accouchement.

Mais, d'après les recherches de Bar, Daunay, Ecalles, le sérum de femme non enceinte dédouble également l'albumine placentaire dans un tiers des cas : femmes ayant eu des hémorragies, présentant une tumeur ou résorbant une collection sanguine ou purulente développée au niveau de l'appareil génital. Rien de sûr par conséquent; c'est pourtant dans de tels cas cliniques qu'un diagnostic présenterait la plus grande utilité.

Aussi la réaction d'Abderhalden, malgré les modifications apportées à la technique par Pincussen, Kottmann, Ludge et Metze, n'a-t-elle pu s'imposer dans la pratique pour le diagnostic biologique de la grossesse.

Ainsi donc, une foule de méthodes, inspirées des principes les plus différents, ont été proposées. Mais le nombre même de ces méthodes n'est-il pas un argument contre leur propre valeur ? Toutes sont justiciables des mêmes critiques :

- 1° *Elles sont infidèles* : les réactions positives sont instables dans des grossesses pourtant avérées;
- 2° *Elles ne sont pas spécifiques* : les réactions positives peuvent s'observer dans des circonstances physiologiques ou pathologiques autres que la grossesse;
- 3° *Elles ne sont pas précoces* : les modifications biologiques qu'elles prétendent mettre en évidence n'apparaissent

pas au moment où l'intérêt diagnostique est le plus grand.

4° *Elles ne sont pas pratiques* : leur technique est compliquée et délicate.

Ces diverses raisons nous font comprendre pourquoi il a été fait table rase de toutes les expériences passées et pourquoi, jusqu'à ces dernières années, aucun procédé de diagnostic biologique de la grossesse n'avait pu s'honorer du privilège d'être admis dans le domaine de la pratique courante.

Le clinicien devait-il donc se résigner à l'incertitude ? Le laboratoire ne pourrait-il jamais lever le voile de doute et de mystère dont s'entourait la clinique ?

A coup sûr, la nécessité s'imposait d'aborder le problème par des voies nouvelles.

C'est ce qu'ont essayé de faire, depuis 1927, Aschheim et Zondek en Allemagne, Brouha et Simonnet en France.

LES RECHERCHES MODERNES

Le diagnostic de la grossesse par la recherche des hormones spécifiques.

Il est acquis aujourd'hui que les phénomènes périodiques dont l'allure cyclique marque l'ère d'activité des organes génitaux femelles sont sous la dépendance de sécrétions glandulaires, ou *hormones*.

En dehors de la grossesse, on ne trouve dans les humeurs que des traces de ces hormones sexuelles spécifiques, traces suffisantes pour assurer le jeu normal des phénomènes sexuels périodiques, mais souvent indécélables, ou à peine décelables, par les réactions biologiques.

Pendant la grossesse, au contraire, elles apparaissent dans le sang et les urines en quantité importante et deviennent très faciles à mettre en évidence par les méthodes biologiques courantes.

Peut-on établir, sur ces données, un procédé commode pour le diagnostic biologique de la grossesse ?

Pour l'une quelconque de ces hormones, les quatre conditions suivantes doivent être réalisées :

1° L'augmentation du taux de l'hormone doit être précoce (*précocité*);

2° L'hormone doit être présente dans les humeurs jusqu'à la date de la parturition et dans tous les cas de grossesses sans exception (*constance*);

3° Il doit n'exister, en dehors de la grossesse, aucune cause

physiologique ou pathologique qui puisse augmenter le taux de l'hormone (*spécificité*);

4° Il faut posséder un réactif de laboratoire permettant de retrouver cette hormone commodément et sans ambiguïté (*simplicité*).

Les hormones sexuelles que nous connaissons *actuellement* chez la femme sont au nombre de trois :

la folliculine;

l'hormone du corps jaune;

l'hormone à fonction sexuelle issue du lobe antérieur de l'hypophyse.

I. — La folliculine.

La folliculine, issue des follicules de de Graaf, provoque, au niveau des organes génitaux internes et externes, la série des phénomènes qui caractérisent la période du *rut* (*œstrus*).

Injectée à des femelles impubères (souris, par exemple), la folliculine fait apparaître de façon précoce les phénomènes de puberté. Le vagin jusque-là fermé s'ouvre, et il s'en écoule une sécrétion abondante chargée de cellules kératinisées. L'utérus augmente de volume. L'état des ovaires, par contre, n'est pas modifié.

La même réaction d'hypertrophie s'observe chez l'animal castré, ce qui prouve que l'action de la folliculine est indépendante du relai « glande génitale ».

Or que se passe-t-il pendant la grossesse?

Du début à la fin de la grossesse, la folliculine ne manque jamais dans les humeurs. Son taux, faible au début, augmente notablement à partir du troisième mois et se maintient élevé jusqu'au terme, pour diminuer brusquement après la parturition.

L'injection d'urine gravidique, concentrée au besoin, à la souris femelle, impubère ou castrée, doit donc déclencher chez cet animal, au bout d'un délai déterminé, un rut typique qui pourrait faire conclure à l'existence d'une grossesse.

Malheureusement, la folliculine peut se rencontrer en dehors de l'état gravide.

Ainsi, elle apparaît dans le sang et les urines vers le dixième jour qui suit la fin des règles, et sa présence va en s'affirmant peu à peu jusqu'au début de l'écoulement menstruel suivant. A ce moment, son taux est maximum. Après les règles, elle disparaît pendant une dizaine de jours.

Dès lors, si chez une femme jusqu'alors normale survient un simple retard dans l'apparition des règles, la réaction de la folliculine sera positive, et nous allons poser à tort le diagnostic de grossesse au début.

Bien plus, il existe des cas d'aménorrhée où la richesse des urines en hormones, au lieu de s'abaisser, s'accroît. C'est l'aménorrhée hyperhormonale, liée à une altération chronique de la muqueuse utérine de nature à empêcher la production des hémorragies menstruelles : nouvelle cause importante d'erreur.

On ne pourra donc affirmer l'état de grossesse qu'au delà du cinquième mois, parce qu'à ce moment-là la concentration des humeurs en folliculine devient très forte, beaucoup plus forte que dans aucun autre état physiologique ou pathologique.

Mais alors, dans les cas pathologiques où l'on a besoin d'un diagnostic précoce et urgent, le procédé n'est plus d'aucun secours.

La folliculine est donc incapable d'assurer deux des conditions que nous énoncions au début de cette discussion : précocité, spécificité.

Les deux autres hormones étudiées récemment, hormone lutéale et hormone antéhypophysaire, présentent-elles à ce double point de vue un avantage sur la folliculine?

Des recherches récentes permettent d'affirmer qu'à aucun moment (sauf dans de très rares exceptions peut-être) ces hormones n'ont pu être décelées dans les humeurs de l'organisme en dehors de l'état gravide. Elles existent cependant, mais en quantité très faible. Pendant la grossesse, au con-

traire, l'une et l'autre se révèlent dans les humeurs en proportions beaucoup plus fortes (plusieurs milliers de fois) et nettement décelables par les procédés biologiques actuellement en usage.

II. — L'hormone du corps jaune.

L'hormone du corps jaune apparaît dès le deuxième mois et persiste jusqu'à la parturition.

Deux procédés sont employés pour caractériser biologiquement cette hormone :

1° Le premier consiste à injecter le produit étudié à un animal pubère dont les cycles ont été jusque-là régulièrement suivis et enregistrés. On observe un allongement de la période de repos qui précède le rut. Il y a donc, soit dit en passant, antagonisme entre les deux hormones d'origine ovarienne, lutéale et folliculaire, puisque la première, avons-nous dit plus haut, précipite l'apparition du rut;

2° Le deuxième procédé repose sur le fait d'observation suivant : L'hormone du corps jaune produit, sur l'animal en rut, un relâchement très marqué de l'articulation de la symphyse pubienne. La simple palpation décèle très aisément chez le cobaye cette mobilité symphysaire.

Trois des conditions exigées tout à l'heure (spécificité, constance, précocité) sont donc remplies par l'hormone lutéale.

La quatrième ne l'est malheureusement pas : l'expérience est très incommode. En effet, l'injection doit être faite au cobaye à un moment bien déterminé du cycle œstral, et l'entretien d'une colonie de cobayes avec enregistrement des cycles œstraux n'est pas pratiquement réalisable.

III. — L'hormone antéhypophysaire.

Sous l'impulsion des récents travaux de Smith et Engle en Amérique, de Voss et Loewe, d'Aschheim et Zondek en Allemagne, de L. Brouha et Simonnet en France, l'étude de

la fonction sexuelle du lobe antérieur de l'hypophyse vient de faire un grand pas en avant. Nous allons exposer brièvement les conclusions auxquelles ces auteurs sont arrivés à la suite de leurs recherches expérimentales :

1° L'ablation totale du lobe antérieur de l'hypophyse réalise, chez l'animal opéré, la castration fonctionnelle, malgré la présence des glandes sexuelles. Chez l'impubère, il y a inhibition complète du développement des organes génitaux. Chez l'adulte, tout le tractus génital dégénère.

2° Inversement, l'implantation de lobe antérieur corrige les troubles dus à l'hypophysectomie : le tractus génital reprend son aspect normal, l'activité génitale et l'instinct sexuel reparaissent à nouveau.

3° C'est par voie humorale que l'implantation de lobe antérieur agit pour stimuler l'ensemble des processus sexuels.

4° L'implantation n'agit que si le récepteur, mâle ou femelle, possède ses glandes sexuelles.

Le relai glande génitale est donc indispensable pour que l'hypophyse puisse exercer son action sur la vie sexuelle de l'individu.

Il y a corrélation fonctionnelle obligatoire entre l'activité endocrine de ces glandes génitales et le lobe antérieur de l'hypophyse, qu'Aschheim et Zondek ont appelé le « moteur sexuel supérieur ».

5° Des extraits antéhypophysaires, convenablement préparés, agissent comme les transplants de glande fraîche pour stimuler les glandes sexuelles.

Partant de ces données, les expérimentateurs se sont demandé si les propriétés sexuelles des implants et des extraits d'antéhypophyse ne se retrouvaient point dans certaines humeurs de l'organisme. On sait, en effet, qu'il est possible de déceler la présence de certaines hormones en dehors de l'organe qui les forme, et en particulier dans le sang, qui les transporte et dans l'urine, qui en élimine le surplus.

En est-il de même pour l'hormone du lobe antérieur de l'hypophyse?

La plupart des recherches ont été effectuées sur rats et souris des deux sexes, avec des urines prises soit en dehors de la grossesse, soit pendant la grossesse. Voici les résultats auxquels sont arrivés les biologistes :

1° *En dehors de la grossesse.* — L'urine de femme, prélevée en dehors de la grossesse et non concentrée, ne provoque pas de stimulation des glandes génitales chez les animaux mâles et femelles injectés. Il en est de même de l'urine d'homme.

Dans un certain nombre de cas, il y a chez les femelles traitées production d'une abondante sécrétion vaginale, et l'utérus s'hypertrophie. Mais l'essai de ces urines chez des femelles castrées montre que cette action est due à la présence de folliculine. On arrive à la même conclusion en traitant préalablement l'urine par l'éther : le traitement élimine la folliculine et le résidu obtenu est inactif.

2° *Pendant la grossesse.* — L'urine de femme enceinte, injectée par voie sous-cutanée au rat ou à la souris, suivant certaines conditions de rythme et de doses, produit une stimulation génitale dans les deux sexes, de tous points semblable à celle obtenue avec les implants ou les extraits anté-hypophysaires. Il faut, là aussi, que l'animal ne soit pas privé de ses glandes génitales.

Or, cette réaction apparaît dès les premiers jours de la grossesse (vers le dixième jour), ce qui semble indiquer que le principe actif, jusque-là indécidable biologiquement, atteint très brusquement un degré de concentration maxima tel que *l'urine prend soudain la valeur d'un véritable extrait hypophysaire*. La réaction devient rapidement négative après l'accouchement, ou encore après la mort du fœtus *in utero* (quatre à sept jours environ).

Injectée à une femelle sans hypophyse, ou, ce qui revient au même, à une femelle impubère, l'urine gravidique est capable de rétablir le fonctionnement ovarien interrompu ou de déclencher avant l'âge normal l'activité ovarienne.

Injectée à une femelle normale, elle provoque, tout comme

font les extraits, une exagération des phénomènes de maturation folliculaire et de formation de corps jaunes, avec, extérieurement, une prolongation anormale des phénomènes de rut (réaction secondaire).

Chez le mâle, il se produit tout un ensemble de réactions de même ordre : puberté précoce, hypertrophie des testicules, développement et turgescence des vésicules séminales, augmentation de volume du pénis.

Discussion.

Ainsi donc, l'urine de femme enceinte semble se comporter exactement comme les implants du lobe antérieur, comme certains extraits antéhypophysaires.

Brouha et Simonnet trouvèrent dès lors assez logique de formuler l'hypothèse suivante :

Le principe actif contenu dans le sang et l'urine gravidiques proviendrait du lobe antérieur de l'hypophyse, dont le fonctionnement s'exagère dès le début de la gestation.

Admettons le fait, provisoirement. Mais alors la question suivante vient se poser naturellement à l'esprit : s'il en est ainsi, d'où vient cette suractivité de l'hypophyse pendant la grossesse ? Quel en est le *primum movens* ?

Les expériences de Brouha et Simonnet vont peut-être nous suggérer la réponse. Ces auteurs, ayant implanté, pendant dix jours, des fragments de placenta chez des souris non gravides, observèrent chez ces animaux une vive réaction de l'hypophyse, caractérisée par l'apparition des *cellules dites « de gravidité »*.

Il est donc naturel de considérer la villosité choriale comme point de départ de la surproduction d'hormone préhypophysaire. Il semble même que l'élément actif de la villosité soit le syncytium, dont les recherches de Kervilly, faites au laboratoire de Bar, ont montré l'activité mitochondriale (1916).

Cette réaction hypophysaire devrait dès lors s'observer toutes les fois qu'il existe dans l'organisme un placenta vivant : normal (grossesse normale) ou pathologique, proli-

férant, hypertrophique (môle hydatiforme, éclampsie, vomissements incoercibles).

Nous pouvons maintenant essayer d'enchaîner les faits de la manière suivante :

Dès le début de la grossesse, la villosité chorale excite le fonctionnement de l'hypophyse, dont l'hormone, produite en excès, passe dans la circulation et de là dans les urines. L'inoculation de ces urines entraîne par suite, au niveau des organes génitaux de l'animal injecté, les modifications anatomiques décrites plus haut.

Cette conception de Brouha et Simonnet n'a pourtant pas rallié tous les suffrages. Max Aron et Marc Klein contestent l'identité du principe actif contenu dans l'urine gravidique avec l'hormone du lobe antérieur. Ils s'appuient sur les faits d'expérience suivants :

L'un d'eux ayant établi que l'extrait hypophysaire exerçait sur la glande thyroïde une influence des plus nettes, il était naturel de penser que l'injection d'urine à des animaux serait susceptible, au cas où la substance active y serait présente, de provoquer les transformations de la thyroïde qui correspondent à une excitation fonctionnelle de l'organe.

Des injections d'urine d'hommes normaux et de femmes non enceintes à des cobayes ou des lapines amenèrent une réaction discrète de la thyroïde. Il apparaissait donc que l'urine humaine renfermait des traces d'une substance douée de la même action sur la thyroïde que l'extrait aqueux de lobe antérieur. Comme cette action est spécifique, on était dès lors fondé à émettre l'hypothèse que la substance agissante était la même dans l'un et l'autre cas et qu'elle s'identifiait à l'hormone ou à une des hormones préhypophysaires.

Toutefois, la proportion de ce corps contenu dans l'urine d'homme ou de femme non enceinte se montra impuissante à provoquer chez la lapine la moindre modification ovarienne, alors que l'injection à la même espèce de doses égales d'urine de femme enceinte déclenchait des hémorragies folliculaires et des phénomènes de lutéinisation.

On pouvait alors incliner à admettre, comme Aron et Klein l'ont fait, que, chez la femme enceinte, l'excrétion d'hormone hypophysaire (si c'est elle) augmente en de fortes proportions et avec elle son taux dans l'urine.

Mais l'utilisation du *test thyroïdien* est venue infirmer une telle supposition. L'urine gravidique n'a pas sur la thyroïde des effets beaucoup plus marqués qu'une urine normale.

Donc, il est légitime de supposer que *la réaction ovàrienne n'est pas l'œuvre* (tout au moins l'œuvre exclusive) *de l'hormone hypophysaire active sur la thyroïde, trop peu abondante dans l'urine pour la susciter à elle seule.*

Il semblerait plutôt, d'après Aron et Klein, que cette action soit due à une autre substance qui n'est éliminée que pendant la grossesse, et l'idée se présente que *cette substance émane du placenta.*

Ainsi, quelle que soit l'hypothèse admise, on en revient toujours à attribuer un rôle de premier plan au placenta.

Mais, d'après les premiers expérimentateurs, Brouha et Simonnet, son action s'exercerait par l'intermédiaire-obligatoire de l'hypophyse. D'après Aron et Klein, le principe actif serait une hormone placentaire, et la réaction hypophysaire, tout en demeurant constante, ne serait plus qu'un phénomène secondaire, qui viendrait cependant ajouter son effet à celui de l'activité placentaire.

Brouha, d'ailleurs, injectant des extraits placentaires, obtint chez la souris les mêmes réactions génitales qu'avec les extraits hypophysaires ou l'urine gravidique. Ce fait ne semble pas impliquer, *a priori*, la nécessité absolue d'un relai hypophysaire : rien ne prouve que l'extrait placentaire ne produit pas directement des effets de stimulation génitale.

Aussi, serait-il intéressant, croyons-nous, de rechercher l'action biologique d'une urine provenant d'un animal à la fois hypophysectomisé et porteur de greffe placentaire.

Comme on le voit, la question n'est peut-être pas aussi simple qu'on ne l'avait supposé tout d'abord. L'hormone préhypophysaire va-t-elle être dépossédée du rôle de premier plan

qu'on a voulu lui attribuer au profit d'une autre substance d'origine placentaire non encore identifiée? Rien ne permet de l'affirmer de façon certaine.

Il n'est pas démontré d'ailleurs qu'on ne puisse trouver dans l'urine des produits n'ayant rien de commun entre eux, mais ayant une action analogue sur les organes génitaux.

Du point de vue pratique, peu importe, au reste, la nature de l'hormone contenue dans l'urine de la femme gravide si elle remplit la double condition suivante : constance, spécificité.

C'est ce que nous allons essayer de vérifier à la lumière des faits relatés dans les chapitres suivants.

Les biologistes ont tiré parti de la présence de ce principe actif dans l'urine gravidique pour proposer une méthode nouvelle de diagnostic biologique de la grossesse.

Le principe fondamental en est des plus simples : si on injecte à un animal non castré une urine de femme enceinte, on doit observer, après un délai déterminé, au niveau du tractus génital, tout un ensemble de phénomènes réactionnels qu'on pourra qualifier de « *test hormonal de gravidité* ».

L'interprétation de ce test variera évidemment suivant l'espèce, le sexe et l'âge de l'animal en expérience.

Les animaux utilisés jusqu'à présent ont été les suivants :

le rat blanc et la souris blanche :

femelle impubère (test d'Aschheim-Zondek);

mâle impubère et mâle adulte (test de L. Brouha et Simonnet);

le cobaye, mâle et femelle;

la lapine impubère (test d'Adèle Brouha).

Nous étudierons successivement :

1° Les tests-animaux femelles :

a) test d'Aschheim-Zondek;

b) test d'Adèle Brouha;

2° Les tests-animaux mâles :

test de Brouha-Simonnet.

LES TESTS-ANIMAUX FEMELLES

I

Le test d'Aschheim-Zondek. (Souris femelle impubère.)

PRÉLÈVEMENT DE L'URINE. — L'urine de la femme supposée enceinte est recueillie de préférence le matin, au lever, avant le déjeuner et sans que la malade ait bu de l'eau : la concentration est en effet maxima dans de telles conditions.

Il est bon, mais non indispensable, que le prélèvement soit aseptique. Sinon, on peut, suivant la recommandation d'Aschheim et Zondek, filtrer sur bougie après légère acidification à l'acide acétique, ou bien encore on ajoute une goutte de tricrésol pour 50 cc. d'urine avec une pipette type Pasteur.

CHOIX DE L'ANIMAL. — Il faut alors choisir un animal femelle impubère. Aschheim et Zondek utilisèrent tour à tour le cobaye, le rat blanc et surtout la souris blanche. Nous-même avons adopté ce dernier réactif animal.

Chez la souris, la puberté apparaît du trentième au trente-cinquième jour, le poids de l'animal atteignant 11 à 12 grammes. En pratique, on choisira une souris de 7 à 8 grammes (9 g. au maximum). Mieux vaut rester franchement au-dessous du chiffre limite indiqué (11 g.) : on a vu des souris pubères à 10 grammes, 9 g. 50. En France, la puberté des animaux est sensiblement plus précoce que sous le climat de Berlin.

TECHNIQUE DES INJECTIONS. — La technique consiste à pratiquer 6 à 10 injections d'urine, réparties sur trois jours, à 3,

4 ou mieux 5 animaux impubères de même poids. Les doses restent constantes chez une même souris, mais elles varient de l'une à l'autre (0 cc. 2; 0 cc. 3; 0 cc. 4, 0 cc. 5).

On fait, par exemple, 3 injections par jour pendant trois jours aux heures suivantes : 9 , 13, 17 heures. Le quatrième jour, on laisse la bête au repos. On la sacrifie le cinquième jour en l'intoxiquant au chloroforme ou au gaz d'éclairage et on l'autopsie sur-le-champ.

RÉSULTATS. — Le point central de cette épreuve, qui permet de dire son résultat, est la maturité des ovaires des petits animaux, phénomène qui, à son tour, se répercute de façon secondaire sur le reste de l'appareil génital et produit les transformations typiques du rut.

Il existe, schématiquement, trois degrés dans cette réaction :

Réaction I : Phénomènes de superovulation. Rut.

Réaction II : Phénomènes de congestion et d'hémorragie.

Réaction III : Phénomènes de lutéinisation.

1° *La réaction I* comprend l'ensemble des faits suivants :

Dès le troisième jour de l'expérience, avant même que la série d'injections soit terminée, le vagin de l'animal, jusqu'alors fermé, s'ouvre, la vulve se tuméfie, une abondante sécrétion vaginale apparaît. L'examen microscopique de cette réaction montre qu'il y a kératinisation des cellules des couches superficielles de la muqueuse vaginale. Ces cellules se détachent de la couche profonde sous forme de larges placards, qui donnent au liquide de sécrétion un aspect grumeleux. La présence de ce caséum de cellules kératinisées constitue le *test d'Allen et Doisy*.

Les animaux étant sacrifiés le cinquième jour, une chose frappe tout d'abord, à l'examen du tractus génital : c'est son hypertrophie. Cette hypertrophie est modérée au niveau des ovaires, mais elle atteint un degré considérable au niveau

de l'utérus et du vagin. Filiformes et pâles chez un animal témoin pris comme terme de comparaison, les cornes utérines deviennent, chez la femelle injectée, volumineuses, congestionnées, turgescentes, gorgées d'un abondant liquide de sécrétion claire et filante; leur diamètre passe du simple au triple.

Le test d'Allen-Doisy et l'hypertrophie du tractus génital sont les éléments caractéristiques de l'état de *rut* ou *œstrus*; nous verrons plus loin quelle en est la signification.

L'examen de l'ovaire décèle la présence de nombreux follicules de de Graaf en voie de maturation. Le follicule qui mûrit creuse une cavité dans son épaisseur, et cette cavité s'emplit d'un liquide clair (*liquor folliculi*). Il s'hypertrophie et devient kystique. Les kystes folliculaires sont, chez le rat femelle, le plus souvent visibles à l'œil nu sous forme de petits grains translucides bosselant la surface de l'ovaire. Puis le follicule éclate et l'œuf tombe dans la trompe.

Cette exagération du processus normal de l'ovulation a été désignée du nom de *superovulation*.

Les deux modalités qui caractérisent la réaction I (superovulation, rut) sont étroitement liées l'une à l'autre comme nous le verrons tout à l'heure.

2° *La réaction II* s'observe plus particulièrement chez la souris blanche. Exclusivement ovarienne, elle comporte un degré de plus que la réaction I. Celle-ci nous a montré la présence de follicules kystiques; avec la réaction II apparaît une congestion intense et l'hémorragie de ces ovisacs hypertrophiés. Les follicules hémorragiques font hernie à la surface de l'ovaire comme des petits grains de coloration rouge foncée ou bleue roussâtre, parfaitement visibles à l'œil nu, atteignant parfois les dimensions d'une petite tête d'épingle. Aschheim et Zondek les ont décrits sous le nom de « *Blutpunkte* ».

3° *La réaction III*, qui s'observe le plus aisément chez le rat, est caractérisée par les phénomènes de *lutéinisation* et la formation de *corps jaunes*, vrais ou faux. Les cellules de

la thèque, membrane interne de l'ovisac, et partiellement les cellules de la granuleuse se gonflent, se boursoufflent, et leur noyau devient excentrique : elles se lutéinisent.

Si l'ovule a été expulsé, un corps jaune vrai se développe. Mais, souvent, la lutéinisation est si rapide et si massive qu'elle renferme l'ovule à l'intérieur du follicule lutéinisé, constituant ainsi le pseudo-corps jaune ou *follicule atrétique*.

Il convient d'ajouter que ces diverses réactions s'intriquent toujours plus ou moins et qu'il faut faire la part des phénomènes qui reviennent à chacune d'elles.

Interprétation.

Comment doit-on interpréter ces diverses réactions?

Quels sont les éléments qui font porter le diagnostic de grossesse?

Ce n'est pas l'aspect de l'utérus et du vagin; seule la réaction ovarienne est spécifiquement caractéristique.

Nous touchons là un point très important.

L'hormone active contenue dans l'urine gravidique injectée agit sur l'ovaire et en excite le fonctionnement : il y a donc hypersécrétion de folliculine.

C'est cette folliculine qui provoque, par une réaction secondaire, la congestion utéro-vaginale et la kératinisation des cellules vaginales (test d'Allen-Doisy), en un mot les phénomènes de rut.

Or, l'urine injectée, nous le savons déjà, peut, elle aussi, contenir de la folliculine en quantité parfois notable, même si la femme n'est pas enceinte (périodes prémenstruelles, aménorrhées hyperhormonales).

Cette hormone, d'origine exogène et non plus endogène comme dans le cas précédent, va produire son effet et congestionner le tractus génital.

Donc ; l'utérus n'est rien, l'ovaire seul importe.

Et encore, parmi les trois réactions ovariennes décrites plus haut, le 1^{er} degré (superovulation) n'est pas étroitement

spécifique de la grossesse. On le vérifie, en effet, dans divers états physiologiques ou pathologiques. Ainsi, au cours de certains processus de croissance, dans diverses tumeurs malignes, dans des infections sévères, dans quelques maladies des glandes endocrines (myxœdème).

En dernière analyse, aucun des éléments de la réaction I ne doit être retenu si on veut formuler un diagnostic ferme de grossesse.

Seules les réactions II et III, c'est-à-dire l'apparition des points hémorragiques et des phénomènes de lutéinisation, sont des signes positifs de la grossesse, à telle enseigne qu'un seul point hémorragique, un seul follicule lutéinisé ou un seul corps jaune atrétique constaté chez un seul des animaux inoculés permet d'être affirmatif.

Il est, en général, très facile de voir ces modifications au niveau de l'ovaire, surtout si l'on a soin de pratiquer l'examen aussitôt après que l'animal a été tué. Alors, les follicules hémorragiques et les corps jaunes se détachent bien.

Parfois, cependant, il est nécessaire de pratiquer dans l'ovaire des coupes sériees de $40\ \mu$ d'épaisseur. On constate alors, de façon caractéristique, une hémorragie en masse dans un follicule augmenté de volume et déjà partiellement lutéinisé ou, enfin, un corps jaune atrétique.

Dans les cas douteux, il est naturellement nécessaire de pratiquer une autre épreuve.

Variante dans la technique des injections. — Dans quelques cas on peut accélérer la réponse en injectant un total de 2 à 3 cc. d'urine au cours des trente-six premières heures. On a, dans ces conditions, des réponses qui sont parfois positives, mais les réponses négatives sont alors sans signification. D'ailleurs, ce fait constitue une très rare exception. Aschheim et Zondek et à leur suite Brouha et Simonnet ont montré que, dans la très grande majorité des cas, il existe un temps de latence de trois jours environ, indépendant des doses injectées et des modalités de l'injection.

Les faits expérimentaux.

Les *recherches d'Aschheim et Zondek* ont porté sur 500 urines environ. Les auteurs ont expérimenté dans des cas les plus divers : accouchées à terme ou avant terme, avortements, rétentions ovulaires, ménopause, métrorragies, maladies des appareils circulatoire et respiratoire, troubles endocriniens (acromégalie), affections gynécologiques (fibromes, annexites, kystes ovariens, cancers génitaux, grossesses ectopiques, aménorrhées), enfin grossesses à toutes les périodes.

Presque toutes les réponses obtenues ont été conformes aux données de la clinique. Deux cas d'acromégalie, état pathologique que l'on croit lié à une hypersécrétion du lobe antérieur, ont donné un résultat négatif. Dans les deux cas de môle observés, la réponse a été positive. Réponse positive également au cours d'une dégénérescence chorio-épithéliomateuse consécutive à l'un de ces cas. Les rétentions placentaires donnèrent des résultats négatifs. Les auteurs ne rapportent aucun cas d'éclampsie ni de vomissements incoercibles.

Il y eut cependant quelques résultats contradictoires : une réponse positive chez une femme non gravide de 49 ans; deux réponses positives dans des cas de cancers génitaux; deux réponses négatives chez des femmes gravides près du terme. Parmi les 15 séries d'injections d'urine d'homme normal, l'une d'elles donna aussi une réaction positive.

Sans doute, on peut tenter d'émettre des hypothèses pour expliquer ces résultats, qui sont en contradiction apparente avec la clinique.

Berblinger a constaté, en effet, en cas de cancer génital, des modifications du lobe antérieur de l'hypophyse analogues à celles qui s'observent au cours de la grossesse. Mais alors on ne voit pas très bien pourquoi dans l'acromégalie, s'il y a suractivité de l'hypophyse, la réaction s'est montrée négative.

Quant aux résultats négatifs pendant la grossesse, Alberto Peralta Ramos et Adolphe Roth en ont aussi constaté pendant

les deux derniers mois de la gestation. Wermbter et Schueze obtinrent aussi 2 résultats négatifs sur 102 cas de grossesse normale.

Les auteurs tentent d'expliquer cette apparente anomalie en s'appuyant sur l'examen de la courbe d'élimination de l'hormone hypophysaire au cours de la grossesse.

Le taux de cette hormone augmente brusquement aussitôt après la conception et atteint son maximum au moment exact où la fonction menstruelle cesse. Elle reste à ce niveau élevé jusqu'au huitième mois. Après quoi elle diminue appréciablement pour disparaître complètement dans la semaine qui suit la parturition (Aschheim et Zondek). Dès lors, on peut émettre l'hypothèse que, au cours des deux derniers mois de la gestation, le taux de l'hormone devient insuffisant pour provoquer une réaction positive de façon constante (2).

Quelque logiques que soient ces explications, il n'en est pas moins vrai que la méthode n'est pas exempte de quelques défaillances. Celles-ci néanmoins sont rares, puisque Aschheim et Zondek sont arrivés à un pourcentage de 98 p. 100 de résultats exacts. Pour une réaction biologique, ce chiffre est évidemment remarquable. Aucune autre méthode de diagnostic n'est arrivée jusqu'ici à un degré d'approximation aussi satisfaisant.

Signalons que Siddal, expérimentant non plus avec l'urine, mais avec le sérum sanguin, est arrivé à un pourcentage d'erreurs un peu plus élevé (4,5 p. 100). Sur 203 expériences, il obtint 5 résultats positifs chez des femmes non enceintes et 4 résultats négatifs chez des femmes enceintes. De technique relativement compliquée, ce procédé ne semble présenter aucun avantage pratique sur celui d'Aschheim et Zondek.

Nos observations personnelles.

Nous avons voulu nous-même faire quelques essais. Le nombre d'animaux dont nous disposions étant assez restreint,

nous n'avons utilisé à chaque expérience que 3 souris au lieu de 4 ou 5 comme il est recommandé.

EXPÉRIENCE 1.

Grossesse de 3 mois.

3 injections d'urine par jour pendant trois jours consécutifs, à des souris femelles de 8, 8 et 9 grammes.

Le troisième jour : réaction de rut typique.

L'examen cytologique de la sécrétion vaginale montre un abondant caséum de cellules kératinisées.

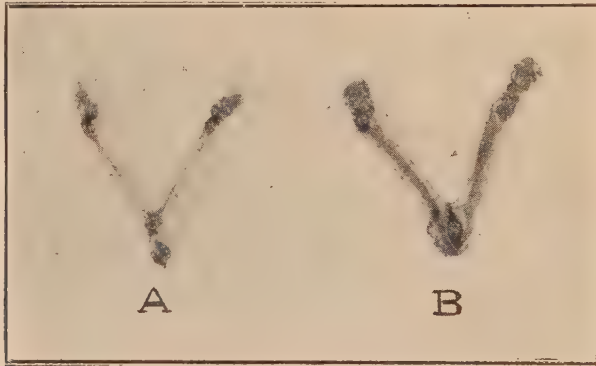


FIG. 1. — Test d'Aschheim-Zondek.

A : animal témoin.

B : animal injecté.

Le cinquième jour, l'autopsie des animaux montre l'existence de gros follicules hémorragiques saillants à la surface de l'ovaire. Chez l'un des 3 animaux, la surface de l'ovaire n'est parsemée que de minuscules points rouge sombre, difficilement visibles sans le secours de la loupe.

Notons en même temps l'hypertrophie et la congestion de tout le tractus utéro-vaginal (Fig. 1).

La réaction est donc manifestement positive, et l'examen macroscopique suffit.

Nous fixons les pièces et débitons les ovaires en coupes minces, en vue d'un *examen histologique*. Voici ce que nous constatons :

Au niveau de l'ovaire : Lutéinisation des cellules d'un certain nombre de follicules. Entre ces cellules s'insinuent quelques capillaires. Gros amas de globules rouges à l'intérieur de certains ovisacs. Congestion des vaisseaux du stroma ovarien.

Rien à signaler du côtés des trompes ou cornes utérines.

EXPÉRIENCE 2.

Grossesse de 6 mois, normale. Auscultation du cœur fœtal : positive.

8 injections d'urine à 3 souris femelles de 7 g. 30, 7 g. 30 et 8 grammes.

Réaction de rut et réaction ovarienne en tous points semblables à celles que nous venons de décrire.

Les follicules hémorragiques sont un peu moins volumineux que dans l'expérience précédente. Sur l'une des pièces, ils semblent faire complètement défaut.

Mêmes constatations histologiques que dans le 1^{er} exemple.

EXPÉRIENCE 3.

Grossesse extra-utérine récemment arrêtée dans son évolution (avortement tubaire).

La réaction de Brouha-Simonnet, pratiquée concurremment, se montra positive, prouvant par là que la mort de l'œuf ne remontait pas à plus de quatre jours environ.

L'expérience ne put être menée à bonne fin, les souris étant mortes le quatrième jour, après n'avoir présenté qu'une très faible réaction de rut : peut-être étaient-elles trop faibles pour supporter les injections (7 g.).

L'autopsie n'a montré aucune réaction ovarienne.

Echec de l'expérience et non de la méthode : l'autopsie ayant été pratiquée le quatrième jour au lieu du cinquième et non immédiatement après la mort des animaux, on ne pouvait compter fermement sur une réaction positive.

(Nous devons les examens histologiques à l'obligeance de M. le Docteur P. Piéchaud.)

Critique de la méthode.

Le test d'Aschheim et Zondek, malgré son incomparable supériorité sur les anciennes méthodes de diagnostic, est cependant passible de plusieurs reproches sérieux.

1° *Le test est-il précoce ?* — Oui, puisque la réaction a été trouvée positive aussitôt après la première menstruation manquante, c'est-à-dire dans le courant du premier mois de la grossesse.

2° *Le test est-il constant ?* — Pas absolument. Aschheim et Zondek, Werbter et Schueze, Peralta Ramos et Roth ont rapporté, avons-nous vu, des cas de réactions négatives à la fin de la gestation.

Il faut dès lors se mettre en garde contre une erreur d'interprétation possible : c'est de croire qu'une réaction négative à la fin de la grossesse signifie obligatoirement mort du fœtus *in utero*.

3° *Le test est-il spécifique ?* — Pas absolument non plus. Nous avons cité en effet les diverses circonstances cliniques (tumeurs croissance exagérée, myxœdème) où la réaction peut être quelquefois positive (surtout la réaction I).

Si vraiment l'hormone hypophysaire est le principe actif (ou l'un des principes actifs) contenu dans l'urine gravidique, il n'y a rien d'étonnant que la réaction puisse être positive dans les cas où il y a élimination exagérée de cette hormone comme dans l'acromégalie.

4° *Le test est-il de réalisation commode, pratique ?* — Là est le point faible de la méthode; nous allons comprendre pourquoi :

a) Tout d'abord la lecture des modifications anatomiques observées est d'une interprétation délicate. Il faut savoir éliminer tout ce qui revient à l'action de l'hormone folliculaire et s'attacher à ne voir et à ne discuter que les réactions ovariennes;

b) En outre, des difficultés d'ordre matériel se présentent quand on veut appliquer couramment à la clinique ces recherches biologiques.

En effet :

α. Il ne faut employer que des animaux âgés de 3 semaines et pesant environ 8 grammes.

Plus jeunes ou moins lourds, ils supportent mal les injections.

Plus âgés ou plus lourds, les animaux peuvent être déjà pubères ou sur le point de le devenir : dans le premier cas, l'ovaire a déjà fonctionné et contient des corps jaunes; dans le deuxième cas, la première ovulation peut se produire au cours de l'expérience. L'une ou l'autre de ces éventualités fausse évidemment le résultat et par suite le diagnostic.

On ne dispose donc que d'une marge étroite pour le choix des animaux (7 à 9 g.).

β. L'interprétation des réponses ne donne le pourcentage d'exactitude (98 p. 100) indiqué par Aschheim et Zondek que si l'on pratique l'examen microscopique de l'ovaire. Si, pour des raisons de commodité ou de rapidité, on se contente de l'inspection macroscopique, le pourcentage des diagnostics certains s'abaisse, parce que seules peuvent être considérées comme des réponses définitives celles où l'on constate, à l'œil nu, la présence de follicules hémorragiques.

C'est ainsi que Brouha et Simonnet, se limitant à l'examen macroscopique des réactions génitales (3 souris par essai), obtinrent les résultats suivants :

Cas où la grossesse était certaine : 144 essais; 74 réponses positives, soit 51,5 p. 100 de résultats exacts.

Cas où il y avait certainement absence de grossesse : 37 essais; 31 réponses négatives, soit 85 p. 100 de résultats exacts.

Cas où le diagnostic clinique de grossesse était douteux ou impossible : 39 essais; 30 réponses en accord avec la clinique, soit 77 p. 100 de résultats exacts.

Au total : 60 p. 100 de résultats exacts.

γ. Une urine de gestante, injectée à des doses égales sur un lot d'animaux, ne donne pas forcément des hémorragies folliculaires et des phénomènes de lutéinisation dans tous

les cas. C'est pourquoi 4 ou 5 animaux au moins sont nécessaires pour une même épreuve si l'on veut avoir des chances d'obtenir sur le nombre au moins une réaction ovarienne qui puisse faire poser le diagnostic.

Si on ne dispose que d'une colonie de souris peu importante, on risque ainsi de la stériliser à très brève échéance.

Ainsi le test d'Aschheim et Zondek, qui nécessite un matériel-souris important, est de plus peu commode pour les praticiens qui ne sont pas rompus aux techniques compliquées du laboratoire.

Ce sont ces difficultés qui ont engagé Brouha et Simonnet, avec la collaboration de Hinglais, à rechercher si l'emploi du réactif animal de sexe mâle ne serait pas plus satisfaisant.

Mais auparavant nous allons décrire le second test femelle, le test-lapine d'Adèle Brouha, car il présente avec le test d'Aschheim et Zondek de nombreux points de comparaison qui pourront nous servir à établir un parallélisme entre les deux méthodes.

II

Le test d'Adèle Brouha.

(Lapine impubère.)

Tout récemment, en janvier 1934, Mlle Adèle Brouha publiait un fait nouveau du plus haut intérêt dans la question du diagnostic biologique de la grossesse.

Cet auteur, ayant eu l'idée d'injecter, par voie intra-veineuse, de l'urine de femme enceinte à des lapines impubères, constata qu'il suffisait d'une seule injection de 5 cc. pour provoquer en quarante-huit heures, et parfois en un temps plus court, l'apparition de nombreux follicules hémorragiques sur l'ovaire.

Ce test paraît très rapide, puisque Mlle Brouha put constater une fois l'existence d'une hémorragie folliculaire dès la quinzième heure après l'inoculation.

Toutes les urines provenant de femmes enceintes donnèrent un résultat semblable.

Par contre, tous les essais qui furent pratiqués avec une urine de femme non enceinte, normale ou malade (femmes en période menstruelle, femmes atteintes de cancer du col utérin), laissèrent l'ovaire absolument lisse, comme chez l'animal impubère non traité.

Hinglais reprit ces expériences et put se rendre compte de la conformité des résultats avec les données cliniques.

Nous avons voulu à notre tour éprouver la valeur de la méthode et, grâce au précieux concours du Docteur Servantie, nous avons pu réaliser la série d'expériences suivantes :

EXPÉRIENCE 1.

Trois jeunes lapines pèsent 0 kg. 830 — 1 kg. 035 — 1 kg. 120. Nous gardons celle de 1 kg. 120 comme témoin, et injectons les 2 autres avec une urine de femme enceinte de sept mois (fœtus vivant). Cette urine a été prélevée le matin par cathétérisme vésical.

Nous pratiquons nos injections dans la veine marginale de l'oreille, après friction locale énergique au xylol dans le but de faire saillir les vaisseaux.

La lapine de 830 grammes (lapine A) reçoit, le premier jour, 1 cc. d'urine le matin, 5 cc. le soir; total : 6 cc.

Le lendemain, on laisse l'animal se reposer et on le sacrifie le 3^e jour (quarante-huit heures après le début de l'expérience).

Parallèlement, la lapine de 1 kg. 035 (lapine B) reçoit le premier jour, les mêmes doses aux mêmes heures. Le deuxième jour, on renouvelle les injections à raison de 2 cc. le matin, 5 cc. le soir. L'animal, qui a reçu en tout 13 cc. d'urine, est sacrifié, comme le premier, quarante-huit heures après la première injection, et l'autopsie a lieu immédiatement.

En somme, même délai (quarante-huit heures), fractionnement des doses dans les 2 cas, mais différence du simple au double environ dans les doses injectées.

Voici ce que montre l'examen des pièces :

L'animal témoin possède un tractus génital grêle, un peu flexueux, blanchâtre. Les ovaires, longs de 1 centimètre environ, larges de 3 millimètres, au pôle inférieur légèrement effilé, ont une coloration jaune mate, présentent un aspect compact et une surface lisse sans bosselures.

La lapine A présente un tractus utéro-vaginal d'aspect légèrement congestif. Mais ce qui frappe avant tout, c'est l'existence, sur l'ovaire droit, d'un volumineux follicule hémorragique de couleur rouge sombre, du volume d'un petit pois, hypertrophiant le pôle inférieur de la glande, laquelle prend l'aspect d'un battant de cloche.

Quant à l'ovaire gauche, il est le siège de plusieurs follicules kystiques plus petits, peu saillants, de teinte rosée, mais non franchement hémorragique.

Examen histologique (Dr P. Piéchaud). — Un certain nombre de follicules sont volumineux, présentant un début de lutéinisation des éléments cellulaires qui entourent une cavité remplie de globules rouges.

Dans le stroma, la congestion des vaisseaux est très discrète.

Chez la lapine B, qui a reçu une dose plus considérable, les organes génitaux présentent un aspect fortement congestif : de nombreux vaisseaux sillonnent de leurs flexuosités la surface des cornes utérines.

Les deux ovaires, le droit surtout, sont bosselés sur toute leur surface de volumineux et nombreux follicules hémorragiques rouge foncé; quelques-uns même sont d'un bleu violet sombre (fig. 2).

Histologie : hémorragies massives des follicules hypertrophiés.

Ces examens histologiques, rapprochés de ceux qui ont été pratiqués chez les souris femelles impubères (test d'Aschheim-Zondek), nous ont permis d'établir entre les deux tests la comparaison suivante :

Chez la souris, les phénomènes congestifs sont relativement peu accusés, alors que la lutéinisation des éléments y est très marquée.

Chez la lapine, au contraire, la lutéinisation est à peine ébauchée au moment où on sacrifie l'animal. Mais les hémorragies



FIG. 2. — Test d'Adèle Brouha.
A : animal témoin.
B : animal injecté.

sont le phénomène prédominant, qui signe le diagnostic sans nécessiter le concours du microscope.

EXPÉRIENCE 2.

Dix jours plus tard, nous recommençons l'expérience avec l'urine de la même femme, mais en nous plaçant dans des conditions notablement différentes. Nous disposons encore de trois animaux, C, D, E. Tous trois reçoivent une injection unique d'urine.

C (4 kilo) reçoit 3 cc. et est sacrifiée au bout de vingt-quatre heures;

D (0 kg. 530) reçoit 3 cc. et est sacrifiée au bout de quarante-huit heures;

E (0 kg. 600) reçoit 3 cc. et est sacrifiée au bout de vingt-quatre heures.

Autopsie. — La lapine C présente un tractus génital d'aspect sensiblement normal. L'ovaire droit ne montre aucune modification (même aspect que sur le témoin de la première expérience).

Au niveau de l'ovaire gauche, un seul fait à noter, la présence d'un gros kyste folliculaire, translucide, dilatant le pôle inférieur de l'organe (aspect de battant de cloche), mais pas la moindre trace d'hémorragie.

Examen histologique. — On ne constate que la dilation kystique de ce follicule, dont la cavité est remplie d'un liquide amorphe, sans globules rouges, et entourée d'éléments ne présentant aucun caractère de lutéinisation.

Que signifie cette constatation ?

Nous avons vu, en étudiant le test d'Aschheim-Zondek, que la présence des kystes folliculaires était un élément caractéristique de la réaction I, mais cette réaction n'est pas pathognomonique de la grossesse, comme les réactions II et III (hémorragies, lutéinisation).

Il est très probable que la formation kystique dont nous venons de parler n'était que le premier degré d'une formation hémorragique que l'on aurait pu constater si l'on avait prolongé l'expérience vingt-quatre heures de plus. Mais elle ne suffit pas pour imposer le diagnostic de grossesse de façon certaine. Aussi nous semble-t-il indispensable d'attendre au moins quarante-huit heures si l'on veut obtenir un résultat plus convaincant.

Quant aux lapines D et E, l'examen de leur appareil génital fut complètement négatif. Il est probable, croyons-nous, que les phénomènes de puberté artificielle provoqués par l'inoculation d'urine sont d'autant plus difficiles à déclencher que l'animal est plus éloigné de l'âge normal de la puberté : les organes n'ont pas atteint un degré de maturité suffisante pour pouvoir subir les transformations rapides, brutales, qu'on leur demande.

Puisque nous avons obtenu, au bout d'un délai de quarante-huit heures, un résultat nettement positif chez une lapine de 0 kg. 830, nous croyons que le poids limite au-dessous duquel on ne doit pas descendre doit être de 0 kg. 600 à 0 kg. 800 (toutes choses égales d'ailleurs au point de vue de la ration alimentaire habituelle des animaux).

EXPÉRIENCE 3.

Injection d'urine d'homme normal à une lapine impubère de 1 kg. 100. Dose, 6 cc. en une seule fois.

Au bout de quarante-huit heures, même aspect des organes que sur l'animal témoin de l'expérience 1, aucune réaction ovarienne.

EXPÉRIENCE 4.

Une lapine de 1 kg. 100 reçoit en une seule fois 6 cc. d'urine provenant d'une femme enceinte de trois mois et demi.

Après quarante-huit heures, pas de réaction utéro-vaginale appréciable. Ovaires bosselés de grosses vésicules kystiques, translucides. Un seul des ovaires présente un kyste hémorragique.

EXPÉRIENCE 5.

Une lapine de 0 kg. 850 est soumise à des injections répétées d'urine de femme enceinte de quatre mois :

Premier jour : matin, 6 cc.; soir, 3 cc.

Deuxième jour : matin, 6 cc.

Total : 15 cc.

En somme, doses assez fortes et répétées.

Quarante-huit heures après le début des injections :

L'ovaire droit présente un volumineux kyste hémorragique rouge sombre.

Rien à signaler du côté de l'ovaire gauche.

Réaction utéro-vaginale discrète.

L'intensité du traitement ne semble pas avoir eu d'effet particulièrement marqué.

EXPÉRIENCE 6.

(Observation due à l'obligeance de M. le Professeur agrégé PAPIN.)

Jeune femme ayant déjà fait deux avortements, entrée à l'hôpital pour métrorragies et douleurs de la fosse iliaque gauche. L'examen montre un point ovarien très douloureux du côté gauche. Au toucher, le col est de consistance normale, l'orifice externe entr'ouvert. Le corps utérin est gros, mou, douloureux; les culs-de-sac sont douloureux, surtout le gauche.

Bien qu'on n'ait pas de raisons sérieuses pour croire à l'existence d'une grossesse, on se demande s'il ne s'agirait pas peut-être d'un avortement en cours, et on demande une réaction d'Adèle Brouha.

Injection de 6 cc. d'urine en une fois à une lapine de 0 kg. 900.

Au bout de quarante-huit heures : réaction absolument négative, aucune modification anatomique des ovaires.

Il s'avéra ultérieurement que la malade n'était point enceinte.

EXPÉRIENCE 7.

Grossesse de six mois et demi. Lapine de 1 kilo. Une seule injection de 6 cc.

Quarante-huit heures après, ovaires kystiques, trois follicules hémorragiques : un gros sur l'ovaire droit, deux plus petits sur l'ovaire gauche.

EXPÉRIENCE 8.

Femme habituellement bien réglée. Retard de règles de quinze jours (D. R. du 15 au 20 février).

Le 31 mars, injection de 6 cc. d'urine à deux lapines de 1 kilo environ.

Le 1^{er} avril, après vingt-quatre heures, on sacrifie le premier animal, réaction négative.

On réinjecte l'autre lapine (mêmes doses), et on la sacrifie le 2 avril.

Quarante-huit heures après le début de l'expérience, réaction encore franchement négative.

L'expérience étant toute récente, il est nécessaire d'attendre l'évolution clinique pour apprécier le résultat.

Procédant par tâtonnement, nous avons, au cours de nos expériences, fait varier le nombre des injections et la dose totale d'urine injectée. La répétition des injections (jusqu'à 4) les doses élevées (jusqu'à 15 cc.), ne nous ont pas paru influencer beaucoup sur la netteté des résultats, et il semble que l'on doive bien se rallier à la technique d'Adèle Brouha : faire une seule injection intraveineuse de 5 à 8 cc. à une lapine de 0 kg. 800 à 1 kg. 200, et attendre quarante-huit heures pour sacrifier l'animal.

Critique de la méthode.

1° *Le test est-il pratique?*

a) Certes on peut dire que l'interprétation du résultat est d'une extrême simplicité. Une seule chose à voir : l'hémorragie (réaction macroscopique). La lutéinisation est d'ailleurs à peine ébauchée.

La réaction utéro-vaginale est inconstante et n'a aucune valeur.

Donc, lecture très facile, gros avantage sur le test d'Aschheim-Zondek, qui nécessite souvent l'emploi du microscope.

b) Un autre avantage est la très grande rapidité du résultat obtenu. Quarante-huit heures suffisent. Là encore, supériorité sur le test-souris femelle, qui demande cinq jours, et surtout sur le test-souris mâle qui, nous le verrons plus loin, demande au moins une semaine.

c) Par contre, le procédé est un peu délicat : il exige un aide; la technique est un peu moins aisée qu'avec les souris.

Enfin, le matériel-lapin est assez coûteux à entretenir et nécessite un élevage important si l'on veut avoir à tout moment une jeune lapine de 0 kg. 800 à 1 kg. 200 prête à être utilisée.

2° *Le test est-il constant?* — Parmi nos observations, tous les cas de grossesses cliniquement confirmées ont donné lieu, après un délai de quarante-huit heures, à des résultats positifs.

Mais la réaction génitale s'est montrée tantôt unilatérale, tantôt bilatérale, et d'intensité très variable suivant les cas (parfois un seul, parfois de très nombreux kystes hémorragiques). Cette variabilité dans l'intensité des réponses, les doses d'urine restant sensiblement les mêmes, nous oblige à conclure que le test mérite une étude critique approfondie avant d'être définitivement adopté.

3° *Le test est-il précoce? Est-il spécifique?* — Le nombre de nos observations n'est pas suffisant pour nous permettre de formuler une opinion, mais Adèle Brouha n'aurait jamais trouvé la méthode en défaut.

En résumé, ce procédé présente sur les autres tests-animaux le très grand avantage de ne nécessiter qu'une seule injection et de donner une réponse dans le délai très court de quarante-huit heures.

LES TESTS-ANIMAUX MALES

Le test de Brouha-Simonnet.

(Souris mâle.)

CONDITIONS EXPÉRIMENTALES. — Le prélèvement des urines se fera dans les mêmes conditions que celles exposées plus haut (voir test d'Aschheim-Zondek).

Mais comme la durée de la série d'injections est plus longue que dans les épreuves précédemment décrites, les urines ne restent généralement pas stériles jusqu'à la fin : il faut alors pratiquer deux, quelquefois trois, prélèvements successifs.

TECHNIQUE DES INJECTIONS. — On choisit une souris mâle de 7 à 15 grammes au début de l'expérience.

On lui injecte, par voie sous-cutanée, une dose quotidienne d'urine variant de 0,10 à 0,40 cc., suivant son âge et son poids, pendant six à dix jours consécutifs.

Le lendemain de la dernière piqûre, on sacrifie l'animal injecté, ainsi qu'un témoin de même poids, pour se rendre un compte exact des modifications anatomiques apportées par le traitement.

RÉSULTATS. — En cas de réaction positive, voici ce qu'on observe :

1° *Cas des souriceaux impubères (7-10 g.).* — Le traitement a provoqué chez l'animal injecté tous les phénomènes caractéristiques de la puberté.

Chez le témoin impubère, les vésicules séminales sont à peine visibles, cachées derrière la vessie (elles atteignent le poids de 2 à 5 milligrammes en moyenne). Chez l'animal

traité ces glandes sont devenues énormes, elles envahissent la cavité abdominale et décuplent de poids (20 à 40 mg.). Turgides, gorgées d'un liquide de sécrétion blanchâtre, elles atteignent les mêmes proportions et revêtent le même aspect que chez l'adulte.

Par contre, les testicules ne se modifient que très légèrement par rapport aux vésicules séminales. Cette modification se manifeste cependant, en général, dans le sens d'une hypertrophie.

2° *Cas des souris adultes* (au-dessus de 10 g.). — Chez l'adulte, il se produit, comme chez l'impubère, un développement marqué des glandes vésiculaires, qui atteignent un volume nettement supérieur à celui qu'on observe chez l'animal témoin.

La différence est d'autant moins sensible que les animaux sont plus âgés ou plus lourds, mais, jusqu'à 15 grammes du moins, elle est toujours appréciable à la simple inspection. Vers 15 grammes, l'augmentation va en moyenne du simple au double. Vers 20 grammes, les rapports pondéraux ne sont plus guère que de $3/2$, $4/3$: une micropesée est souvent nécessaire pour confirmer l'impression visuelle.

Pour des souris pesant plus de 20 grammes, on observe encore une augmentation pondérale des vésicules séminales chez les animaux traités, mais les variations que présentent ces glandes chez les témoins ne permettent plus d'être aussi affirmatif dans l'établissement du diagnostic.

Quant au poids des testicules, il ne varie guère, en général : on les trouve même assez souvent plus petits chez la souris traitée que chez son témoin, même si l'hypertrophie des vésicules séminales est relativement considérable.

Interprétation des modifications anatomiques observées.

Bien que le poids du testicule ne varie guère, le rôle de cette glande est cependant essentiel, car l'animal castré ne réagit pas à l'injection.

Ici, comme chez la femelle, l'hormone (hypophysaire ou placentaire?) agit essentiellement sur l'organe sexuel noble, le testicule, et c'est la sécrétion secondaire d'une substance testiculaire qui provoque le développement des glandes accessoires.

Cette substance, issue du testicule, est certainement différente de la folliculine, car il est bien connu que cette hormone reste sans activité sur les organes génitaux mâles.

Les faits expérimentaux.

Au cours des recherches qu'ils firent à la Clinique Tarnier, Brouha, Simonnet et Hinglais, utilisant des souris de 8 à 15 grammes au début de l'expérience, obtinrent, dans 141 cas, les résultats suivants :

- 1° Cas où la grossesse était certaine : 92 essais. 92 réponses positives, soit 100 p. 100 de résultats exacts;
- 2° Cas où il y avait certainement absence de grossesse : 30 essais. 30 réponses négatives, soit 100 p. 100 de résultats exacts;
- 3° Cas où le diagnostic clinique de grossesse était douteux ou impossible : 49 essais. 6 réponses négatives, 43 réponses positives, toutes confirmées ultérieurement par la clinique, soit 100 p. 100 de résultats exacts.

L'emploi du test proposé par Brouha et Simonnet a donc donné à ces auteurs 100 p. 100 d'exactitude.

Les réactions ont été pratiquées dans les circonstances cliniques les plus diverses :

Dans des cas tels que fibromes, cancers génitaux, kystes ovariens non accompagnés de grossesse, hydrohématosalpinx, ménopause, appendicite chronique, périodes menstruelles au début, au milieu ou à la fin, rétroversion utérine, aménorrhées diverses, la réaction s'est toujours montrée négative;

Dans les cas de grossesse extra-utérine en évolution, la réaction a toujours été trouvée positive. Les auteurs ont suivi, jour par jour, les urines dans un cas de grossesse tubaire

opérée : la négativité s'est produite comme après un accouchement normal (4^e jour après l'opération);

Dans trois cas de rétention du fœtus mort, la réaction fut négative; une fois, elle a été trouvée négative six jours après la date présumée de la mort du fœtus.

Les expérimentateurs n'ont jamais trouvé de causes d'erreur.

Nos observations personnelles.

Les urines étaient recueillies soit le matin de bonne heure, à l'hôpital ou au domicile de la malade, soit aux consultations externes de l'après-midi.

Nous prélevions ces urines soit par un cathétérisme, soit après attente d'une simple miction spontanée faite aussi proprement que possible.

Nous pratiquions alors une injection quotidienne à la souris pendant six à dix jours suivant les doses indiquées par les auteurs.

L'injection, faite sous la peau du dos de l'animal, est très facile à exécuter, même sans aide. Nous avons éprouvé quelques mécomptes au début, alors que nous choissions comme lieu d'injection la région voisine de la racine de la queue. Les tissus sont en ce point très vascularisés et très denses, et l'inoculation équivaut presque à une injection intraveineuse. Nous attribuons à cette technique la mort de trois animaux avant la fin de la série complète d'injections. Les conclusions de l'expérience n'en furent d'ailleurs pas moins nettes.

Trois fois seulement les urines ont cultivé à un degré tel que nous avons cru bon de faire un nouveau prélèvement. Dans tous les autres cas, malgré l'existence fréquente d'un léger trouble des urines, nous avons pu terminer sans incidents nos séries de piqûres.

Pour être complet dans nos recherches, nous avons pesé systématiquement, dans tous les cas, les testicules et les vésicules séminales des animaux traités et des témoins. Les

variations de poids des testicules ne nous ont pas paru assez nettes pour devoir entrer en ligne de compte dans l'appréciation du résultat. L'examen histologique de ces organes n'a rien montré de particulier.

Quant aux vésicules séminales, leur différence de volume était presque toujours évidente (fig. 3) et la micropesée s'avérait superflue, sauf pour les animaux dont le poids arrivait aux environs de 20 grammes.

Ce qui fait le diagnostic, ce n'est d'ailleurs pas tant la différence pondérale des vésicules que leur état de tur-

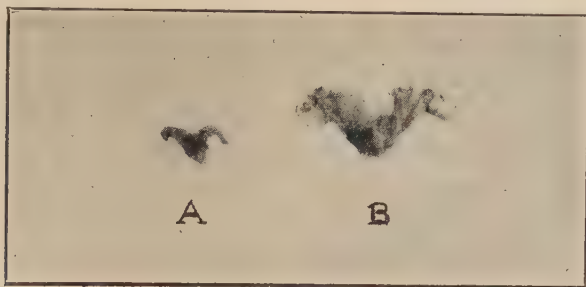


FIG. 3. — Test de Brouha-Simonnet.

A : animal témoin.

B : animal injecté.

gescence. Chez les souris impubères, une différence de poids de quelques milligrammes pourrait fausser l'interprétation du résultat (par exemple, 7 1/2 — 3, obs. V). L'aspect turgide des vésicules séminales, par contre, ne trompe jamais un œil quelque peu exercé. Aussi avons-nous pu, lors de nos dernières expériences sur souriceaux, nous passer complètement d'animal témoin, sans que la certitude de nos conclusions ne parût en rien souffrir de ce défaut d'élément de comparaison.

Voici ce que nous a montré l'examen histologique des vésicules séminales dans une de nos observations (obs. IV) (D^r P. Piéchaud) :

On constate une dilatation du conduit glandulaire, rempli par une substance amorphe, acidophile, ne contenant aucun

élément figuré, en particulier de spermatozoïdes. Le revêtement épithélial est formé de cellules cylindriques hautes. Si on compare les vésicules séminales avec celles du témoin, la seule différence consiste en cette dilatation, sans aucune transformation des éléments histologiques.

Nous avons pu réunir 26 observations. La plupart sont relatives à des cas obstétricaux, pris dans les services de MM. les professeurs Andérodias et Péry : les uns (7 cas) de diagnostic évident, les autres (11 cas) de diagnostic plus douteux (grossesses jeunes), ou même très difficile, diverses circonstances cliniques pouvant induire en erreur (aménorrhée habituelle, troubles sympathiques divers, état d'adiposité de la paroi abdominale gênant l'examen, infection syphilitique pouvant avoir provoqué la mort du fœtus *in utero*, etc.). Tous nos résultats furent confirmés par la suite.

Enfin, grâce à l'obligeance de M. le professeur Guyot, de M. le professeur agrégé Papin, de MM. les docteurs Lacouture, Lafon-Oré et Lefèvre, nous avons pu recueillir 8 observations de cas gynécologiques divers, d'interprétation clinique délicate (fibromes, kystes de l'ovaire, annexites, grossesses extra-utérines). Toutes nos réponses concordèrent soit avec l'évolution clinique ultérieure, soit avec les révélations de l'acte opératoire.

Nous allons maintenant énumérer, dans l'ordre chronologique, les cas où nous avons réalisé cette épreuve diagnostique.

OBSERVATION I.

Primipare âgée, accouchée depuis quarante-trois jours dans des conditions très dystociques (hystérectomie) et immobilisée pour phlébite double.

On injecte une souris mâle de 10 grammes.

La série d'injections est interrompue par la mort de la souris, qui survient quelques heures après la deuxième piqûre.

OBSERVATION II.

Primigeste de 17 ans, habituellement bien réglée.

D. R. du 21 au 24 mars.

Vient consulter le 18 octobre parce que, après avoir, depuis la fin d'août, nettement perçu les mouvements fœtaux, elle n'a plus senti remuer à partir des premiers jours d'octobre. Son abdomen n'augmente plus de volume, et il s'écoule, par le mamelon, spontanément et par expression, une faible quantité de colostrum. Les troubles sympathiques, très légers d'ailleurs au début de la grossesse, ont complètement disparu depuis plus de deux mois.

A l'examen, l'utérus n'atteint pas l'ombilic, sa consistance est à peu près normale; le toucher ne donne aucun renseignement utile. L'auscultation est négative.

On émet l'hypothèse de mort du fœtus *in utero*.

Réaction de Brouha-Simonnet : 9 injections à une souris mâle de 11 g. 50.

Le dixième jour :

Poids des souris : Injecté, 11 g. 50; Témoin, 12 grammes.

Poids des testicules : I., 73 milligrammes; T., 87 milligrammes.

Poids des vésicules séminales : I., 10 milligrammes; T., 18 milligrammes.

Réaction *négative*.

La confirmation clinique a devancé la réponse du laboratoire : le 23 octobre, cinq jours après la première injection, la malade expulsait un fœtus macéré de 700 grammes., dont la mort semblait remonter à une vingtaine de jours.

OBSERVATION III.

Multipare, près du terme.

Diagnostic clinique, évident.

Auscultation positive.

9 injections à une souris mâle de 15 grammes.

Résultat le dixième jour.

Poids des souris : I., 16 grammes; T., 16 grammes.

Poids des testicules : I., 88 milligrammes; T., 100 milligrammes.

Poids des vésicules séminales : I., 180 milligrammes; T., 130 milligrammes.

Réaction *positive*.

OBSERVATION IV.

Jeune femme de 21 ans, toujours bien réglée.

Vient consulter le 28 octobre pour savoir si elle est enceinte.

D. R. : 4-7 septembre.

Au début d'octobre, très légère perte sanguine ayant duré un jour seulement.

La malade ressent quelques picotements au niveau des seins, mais n'a jamais éprouvé de troubles sympathiques bien sérieux.

L'examen laisse dans l'incertitude : utérus de volume normal, consistance du col et de l'isthme nullement modifiée.

On ne peut que soupçonner la possibilité d'une grossesse tout à fait au début.

Réaction de Brouha-Simonnet : 9 injections à une souris mâle de 10 g. 50

Le dixième jour :

Poids des souris : I., 11 grammes; T., 13 grammes.

Poids des testicules : I., 88 milligrammes; T., 86 milligrammes.

Poids des vésicules séminales : I., 70 milligrammes; T., 33 milligrammes.

Réaction *positive*.

La malade est revue le 27 décembre. Elle accuse des nausées, mais ne vomit pas.

La pointe du col se ramollit, ainsi que la région de l'isthme (signe de Hégar positif).

Le volume du corps utérin correspond à une grossesse de trois mois environ.

La gestation évolue normalement depuis lors : les mouvements actifs du fœtus sont perçus et les bruits du cœur nettement entendus depuis le mois de février.

OBSERVATION V.

Femme de 23 ans, vient consulter le 30 octobre, désirant savoir si elle est enceinte. Toujours très mal réglée (longues périodes d'aménorrhée).

D. R. vers le 20 août.

Légers troubles sympathiques, picotements au niveau des seins.

Localement : utérus un peu gros, lourd au doigt, pointe du col un peu ramollie, signe de Hégar positif.

On ne peut rien affirmer, mais l'existence d'une grossesse est cependant probable.

Réaction de Brouha-Simonnet : La série d'injections est écourtée par la mort de l'animal traité après la quatrième piqûre. On sacrifie l'animal témoin et on compare les organes génitaux.

On note les chiffres suivants :

Poids des souris : I., (morte), 13 g. 50; T., 14 g. 50.

Poids des testicules : I., 114 milligrammes; T., 104 milligrammes.

Poids des vésicules séminales : I., 100 milligrammes; T. 60 milligrammes.

Réaction *positive* (bien que le nombre d'injections n'ait été que de 4).

La réaction de Wassermann s'est, d'autre part, révélée fortement positive. Nous conseillons à la malade de suivre un traitement par des injections de sulfarsénol, ce qu'elle fait d'ailleurs.

Nous la revoyons au mois de novembre. La grossesse semble continuer à évoluer : l'utérus, en antéflexion, atteint le volume d'une orange.

Mais à partir de ce moment-là, on constate un arrêt dans le développement de l'organe gestateur.

La malade revient deux fois dans le courant du mois de décembre : on n'observe aucun progrès d'une fois à l'autre. La gestante prétend même que son ventre a diminué de volume (?).

Le 26 décembre, prélèvement d'urine : 2^e *réaction de Brouha-Simonnet*. 8 injections à un souriceau de 8 g. 25.

N'ayant pas de témoin de poids rigoureusement égal, nous en choisissons un de 7 g. 50.

Le neuvième jour :

Poids des souris : I., 10 g. 50; T., 9 grammes.

Poids des testicules : I., 57 milligrammes; T., 37 milligrammes.

Poids des vésicules séminales : I., 7 mmg. 50; T., 3 milligrammes.

Les vésicules séminales de la souris injectée sont ténues, allongées, grêles, sans aucune turgescence. La réaction est donc *négative*, et nous en concluons que le fœtus a dû succomber *in utero* à l'infection spécifique.

Dans les premiers jours de janvier, la malade éprouve brusquement des douleurs dans le bas-ventre et expulse quelques petits caillots noirâtres, suivis d'un suintement sanguin d'une durée de quatre jours, puis tout rentre dans l'ordre.

Le 5 février, l'utérus est très petit, de consistance dure, manifestement non gravide.

Une nouvelle *réaction de Brouha-Simonnet* est pratiquée sur un souriceau de 7 grammes (témoin, 6 g. 50). Après 7 injections, résultats :

Poids des souris : 9 grammes.

Poids des testicules : I., 70 milligrammes; T., 55 milligrammes.

Poids des V. S. : I., 5 milligrammes; T., 5 milligrammes.

Ainsi la série des réactions biologiques que nous avons pratiquées chez notre malade nous éclaire d'une façon évidente sur l'évolution de cette gestation : la grossesse a pu évoluer pendant deux mois et demi, trois mois au maximum; mais l'infection syphilitique n'a pas tardé à tuer le produit de conception, qui a pu se désagréger et se dissoudre en totalité (œuf clair) ou bien être expulsé au milieu des caillots sanguins au début de janvier.

OBSERVATION VI.

Secondipare à terme.

Diagnostic clinique évident.

Auscultation positive.

8 injections à une souris mâle de 11 grammes.

Résultats le neuvième jour :

Poids des souris : I., 12 grammes; T., 13 grammes.

Poids des testicules : I., 80 milligrammes; T., 72 milligrammes.

Poids des V. S. : I., 67 milligrammes; T., 28 milligrammes.

Réaction *positive*.

OBSERVATION VII.

VII-pare, enceinte de huit mois.

Diagnostic évident.

Auscultation positive.

Injections à une souris mâle de 16 grammes.

La série est interrompue par la mort de la souris à la suite de la 5^e piqûre.

Résultats le sixième jour :

Poids des souris : I (morte), 16 grammes; T., 18 grammes.

Poids des testicules : I., 141 milligrammes; T., 120 milligrammes.

Poids des V. S. : I., 167 milligrammes; T., 110 milligrammes.

Réaction *positive*.

OBSERVATION VIII.

IV-pare, enceinte de huit mois.

Diagnostic évident.

Auscultation des B. d. c. positive.

9 injections à une souris mâle de 18 grammes.

Résultats le dixième jour :

Poids des souris : I., 49 g. 50; T., 49 g. 50.

Poids des testicules : I., 100 milligrammes; T., 145 milligrammes.

Poids des V. S. : I., 247 milligrammes; T., 110 milligrammes.

Réaction *positive*.

OBSERVATION IX.

Jeune femme ayant déjà un enfant qu'elle a cessé d'allaiter.

La menstruation n'a pas encore repris son cours normal. Vient consulter le 29 novembre pour savoir si elle est enceinte.

D. R. : 19-22 août (il y a trois mois).

Depuis, quelques vomissements. En outre, leucorrhée assez abondante, parfois striée de sang.

L'examen ne montre aucun signe de gravidité : utérus petit, de consistance ferme.

Nous n'avons aucune raison clinique sérieuse pour poser le diagnostic de grossesse.

Réaction de Brouha-Simonnet :

9 injections à une souris mâle de 18 grammes.

Le dixième jour :

Poids des souris : 19 grammes.

Poids des testicules : I., 139 milligrammes; T., 116 milligrammes.

Poids des V. S. : I., 90 milligrammes; T., 80 milligrammes.

La réaction est probablement négative, la petite différence constatée dans le poids des vésicules pouvant très bien s'expliquer par les variations individuelles susceptibles d'exister chez les animaux de 19 grammes.

Pour lever tous les doutes néanmoins, nous pratiquons une deuxième série de 8 injections à un animal beaucoup plus petit : 6 grammes.

Résultats le neuvième jour.

Poids des souris : 6 grammes.

Poids des testicules : I., 13 milligrammes; T., 22 milligrammes.

Poids des V. S. : I., 1 mmg. 25; T., 1 mmg. 25.

Cette fois, réaction franchement *négative*.

La femme, revue un mois plus tard, n'était manifestement point enceinte.

N. B. — Comme on le voit, la réponse est d'autant plus nette qu'on utilise des animaux plus jeunes.

Pour des animaux de plus de 15 grammes, le résultat des pesées peut parfois prêter à discussion, et la méthode perd de sa sensibilité.

OBSERVATION X.

(Due à l'obligeance de M. le Professeur GUYOT.)

Mme X..., 33 ans, multipare, est prise dans la nuit du 10 au 11 octobre, d'une violente crise douloureuse abdominale, qui dure une demi-heure. Nouvelle crise plus forte, le lendemain matin.

Envoyée d'urgence à l'Hôpital Boursier : état général assez alarmant, température élevée, abdomen dur, contracturé, très douloureux, surtout au niveau de la fosse iliaque gauche.

Toucher vaginal : gros col métritique, empâtement douloureux et diffus des culs-de-sac vaginaux. Mobilisation utérine réduite et douloureuse.

Par le repos et la glace, ces symptômes de pelvi-péritonite ne tardent pas à s'amender. Le 24 novembre, les culs-de-sac se sont assouplis. On reconnaît dans le cul-de-sac gauche la présence d'une grosse annexe, collée à l'utérus, peu mobile. On émet l'hypothèse de grossesse extra-utérine.

Examen du sang :

Hémoglobine : 85 p. 100.

Globules rouges : 3.000.000.

Globules blancs : 9.600 (poly. neutro. : 56 p. 100).

Réaction de Brouha-Simonnet : Une souris de 19 g. 50 reçoit 8 injections.

Le neuvième jour :

Poids des souris : I., 20 grammes; T., 20 g. 50.

Poids des testicules : I., 136 milligrammes; T., 136 milligrammes.

Poids des V. S. : I., 105 milligrammes; T., 105 milligrammes.

Réaction franchement *négative*.

Intervention chirurgicale le 2 décembre.

Les annexes droites sont saines, mais du côté gauche, la cavité tubaire est le siège d'un volumineux hématosalpinx semblant dater déjà de quelques semaines. On ne retrouve aucune trace de fœtus.

Il s'agissait donc d'une grossesse interrompue depuis déjà longtemps. C'est pourquoi la réaction de Brouha était négative.

OBSERVATION XI.

Malade césarisée depuis soixante-sept jours et immobilisée depuis pour phlébite.

8 injections à une souris mâle de 6 grammes.

Résultats le neuvième jour.

Poids des souris : I., 6 grammes; T., 6 grammes.

Poids des testicules : I., 23 milligrammes; T., 22 milligrammes.

Poids des V. S. : I., 1 mmg. 50; T., 1 mmg. 25.

Réaction *négative*.

OBSERVATION XII.

VII-pare, près du terme (même malade que dans l'observation VII).

La souris injectée ne pèse ici que 6 grammes (au lieu de 16 g.).
8 injections.

Le neuvième jour :

Poids des souris : I., 7 grammes; T., 6 grammes.

Poids des testicules : I., 34 milligrammes; T., 22 milligrammes.

Poids V. S. : I., 14 milligrammes; T., 1 mmg. 25.

Réaction *positive* (Fig. 3.).

OBSERVATION XIII.

(Due à l'obligeance de M. le Professeur agrégé PAPIN.)

Femme de 30 ans, en observation à l'hôpital pour fibrome utérin volumineux et début probable de grossesse.

Un avortement il y a deux ans.

Depuis, règles à peu près normales.

Pas de ménorragies.

D. R. : 8-14 septembre.

La malade a vu son ventre augmenter un peu de volume depuis cette époque.

L'utérus est bosselé de nombreux noyaux fibromateux.

Le col est très élevé et un peu ramolli.

L'expression des mamelons ramène une goutte de colostrum.

Il y a probablement coexistence de grossesse et fibrome.

Le 12 décembre, *réaction de Brouha-Simonnet*.

8 injections à une souris mâle de 7 g. 50.

Résultat le neuvième jour.

Poids des souris : I., 9 grammes; T., 10 grammes.

Poids des testicules : I., 40 milligrammes; T., 46 milligrammes.

Poids des V. S. : I., 28 milligrammes; T., 7 milligrammes.

Réaction *positive*. Confirmée par l'évolution clinique ultérieure.

OBSERVATION XIV.

(Due à l'obligeance de M. le Professeur GUYOT.)

Nullipare. A présenté, le 16 et le 23 décembre, deux violentes crises abdominales, avec sensation de torsion, nausées, vomissements, frissons.

Déjà en août, une crise semblable, mais moins violente, avait été étiquetée : crise appendiculaire.

Menstruation assez régulière : cependant, règles de décembre beaucoup moins abondantes.

Examen (le 25 décembre) : Point annexiel droit, pas de point appendiculaire. Au toucher, on sent dans le cul-de-sac gauche une masse rénitente, du volume d'une orange, un peu douloureuse, assez mobile, ne faisant pas corps avec l'utérus. Le col a une consistance normale.

Le lendemain (26 décembre) : La masse est perçue dans le cul-de-sac antérieur et dès lors les examens ultérieurs la montreront toujours dans la même situation. On ne sent pas de sillon bien net séparant la tumeur de l'utérus.

Le cathétérisme vésical ne laisse s'écouler qu'une petite quantité d'urine d'aspect normal.

On recueille ces urines pour pratiquer une *réaction de Brouha-Simonnet* avec une souris mâle de 7 g. 1/2.

8 injections. Le neuvième jour :

Poids des souris : I., 8 g. 50; T., 9 grammes.

Poids des testicules : I., 33 milligrammes; T., 35 milligrammes.

Poids des V. S. : I., 2 milligrammes; T., 3 milligrammes.

Réaction *négative*.

L'hypothèse de grossesse ainsi éliminée, on se rallie au diagnostic de kyste de l'ovaire avec crises de torsion pédiculaire.

L'*intervention chirurgicale*, pratiquée le 15 janvier, confirme à la fois l'exactitude du diagnostic clinique et de la réponse du laboratoire : l'utérus n'est point gravide, et il existe un *kyste mucoïde* uniloculaire de l'ovaire droit, avec pédicule tordu, deux tours de spire.

OBSERVATION XV.

II-geste, toujours mal réglée, même antérieurement à sa première grossesse.

D. R. du 24 septembre au 2 octobre.

A la fin de novembre, légère perte sanguine qui ne dure qu'un jour. La malade se croit enceinte de près de quatre mois quand elle vient nous consulter (5 février). Elle accuse des troubles sympathiques divers et ne sent pas encore remuer. A l'examen : utérus dont le volume correspond à une grossesse de deux mois et demi à trois mois. Corps en antéflexion. Ramollissement de la pointe du col. Signe de Hégar. La grossesse est probable cliniquement.

Réaction de Brouha-Simonnet : 8 injections à une souris de 6 g. 50.

Le neuvième jour :

Poids des souris : I., 9 g. 50; T., 9 grammes.

Poids des testicules : I., 45 milligrammes; T., 55 milligrammes.

Poids des V. S. : I., 30 milligrammes; T., 5 milligrammes.

Réaction *positive*.

La grossesse continue à évoluer.

OBSERVATION XVI.

(Due à l'obligeance de M. le Professeur GUYOT.)

Mme X..., 32 ans. Première grossesse, normale, à 24 ans.

Toujours bien réglée. En décembre, règles du 1^{er} au 7.

En janvier, l'écoulement sanguin n'apparut pas à la date prévue, mais, le 10 janvier, la malade voit apparaître une hémorragie qu'elle prend pour ses règles retardées de dix jours.

Cette hémorragie ne présentait cependant pas les caractères d'un flux menstruel normal : c'étaient des pertes noirâtres, sans caillots, intermittentes, qui se prolongèrent une vingtaine de jours.

Jusqu'au 19 janvier, aucun épisode douloureux. Ce jour-là, la malade ressent brusquement une douleur vive, diffuse, dans tout le bas-ventre, non suivie de syncope, mais accompagnée de nausées, de frissons.

Nouvelle crise le 27 janvier, puis, malgré le repos complet, une troisième et une quatrième crises le 1^{er} et le 3 février.

La malade est alors dirigée sur l'Hôpital A. Boursier.

Examen. — Corps utérin un peu douloureux, remontant jusqu'à mi-hauteur entre pubis et ombilic.

Au toucher, col un peu ramolli, entr'ouvert.

Le cul-de-sac latéral droit contient une masse annexielle assez dure, peu douloureuse. Le cul-de-sac postérieur est douloureux, mais on ne sent pas de masse bombant dans le Douglas; pas d'hématocèle.

Examen du sang :

Hémoglobine : 90 p. 100.

Globules rouges : 3.800.000.

Globules blancs : 13.000 (poly. neutro. : 89 p. 100).

Réaction de Brouha-Simonnet : 7 injections à une souris mâle de 7 grammes.

Résultat le huitième jour :

Poids des souris : 9 grammes.

Poids des testicules : I., 52 milligrammes; T., 55 milligrammes.

Poids des V. S. : I., 23 milligrammes; T., 5 milligrammes.

Réaction positive.

Six jours après le début de notre série d'injections à la souris, la malade, au cours d'une crise douloureuse, expulse quelques lambeaux membraniformes. Le jour où nous donnons notre réponse, survient une crise plus forte accompagnée de nausées et de tendance à la syncope. La rapidité du pouls et la pâleur du visage font penser à une hémorragie interne.

Les symptômes ne s'amendant pas on intervient dans l'après-midi. L'intervention confirme le diagnostic. Il s'agit d'un *avortement tubaire*; le fœtus est retrouvé au milieu des caillots sanguins.

Le fait que la réaction de Brouha-Simonnet était positive indique que la grossesse évoluait encore au moment où nous avons prélevé les urines.

OBSERVATION XVII.

Femme ayant perdu un enfant de trois mois porteur d'une malformation congénitale inopérable (méningocèle).

Bien réglée depuis son retour de couches. D. R. : 1^{er}-4 janvier.

Le 13 février, la malade, hantée par l'idée d'une infection syphilitique, désire vivement savoir si elle est enceinte, afin de se soumettre d'ores et déjà, dans l'affirmative, à un traitement énergique.

Le seul signe qui puisse faire soupçonner la grossesse est ce retard de règles de dix jours.

Réaction de Brouha-Simonnet : 9 injections à un souriceau de 7 grammes.

Le dixième jour :

Poids des souris : 9 grammes.

Poids des testicules : I., 57 milligrammes; T., 65 milligrammes.

Poids des V. S. : I., 34 milligrammes; T., 5 milligrammes.

Réaction positive.

Les troubles sympathiques ne tardent pas à faire leur apparition. L'aménorrhée persiste. L'examen clinique vient à son tour témoigner en faveur de l'hypothèse d'une grossesse à son début.

OBSERVATION XVIII.

Femme ayant déjà 2 enfants. Elle allaite encore le dernier, né en septembre. Le cycle menstruel ne s'est pas encore rétabli.

Vient consulter le 14 février, parce qu'elle se croit enceinte.

Cliniquement, aucun signe sérieux de grossesse : utérus petit, de consistance dure.

Réaction de Brouha-Simonnet. 8 injections à une souris de 7 grammes.

Le neuvième jour :

Poids des souris : I., 9 g. 50; T., 9 grammes.

Poids des testicules : I., 66 milligrammes; T., 63 milligrammes.

Poids des V. S. : I., 5 milligrammes; T., 5 milligrammes.

Réaction *négative*.

Nous revoyons la malade deux fois dans la suite : aucun signe de grossesse n'apparaît.

OBSERVATION XIX.

Jeune femme de 21 ans. Vient consulter le 20 février, croyant être enceinte. D. R. : 13-20 novembre. Mariée fin novembre, n'a pas revu ses règles depuis. Aucun trouble sympathique, ni picotements des seins, ni colostrorrhée. Utérus un peu gros, pointe du col un peu ramollie, le signe de Hégar n'est pas net.

La menstruation ayant toujours été régulière jusqu'en novembre, nous croyons, malgré l'absence de tout phénomène sympathique, à une grossesse à son début (deux mois et demi environ).

Réaction de Brouha-Simonnet : 8 injections à une souris mâle de 8 grammes.

Le neuvième jour :

Poids des souris : I., 9 g. 50; T., 8 g. 50.

Poids des testicules : I., 72 milligrammes; T., 67 milligrammes.

Poids des V. S. : I., 39 milligrammes, T., 6 mmg. 50.

Réaction *positive*.

La malade a été revue dans la suite : les signes cliniques de la grossesse se précisent peu à peu.

OBSERVATION XX.

Jeune femme, célibataire, déclare avoir fait fin décembre un avortement spontané (?) de deux mois, avec suites fébriles.

La malade, après avoir, au bout de quelques jours de repos, repris ses occupations habituelles, est bientôt arrêtée par de vio-

lentes douleurs abdomino-pelviennes, pour lesquelles elle entre à l'hôpital.

On constate des symptômes de pelvi-péritonite : température oscillante, empâtement douloureux des culs-de-sac, mobilité utérine très limitée et douloureuse.

Le traitement par le repos absolu au lit et la glace abdominale amène une sédation des phénomènes inflammatoires.

Les culs-de-sac reprennent leur souplesse, mais le corps utérin reste très gros, et l'on se demande si la grossesse ne continuerait pas à évoluer.

Le 21 février, *réaction de Brouha-Simonnet* : 8 injections à une souris mâle de 7 grammes.

Le neuvième jour :

Poids des souris : I., 8 grammes; T., 8 gr. 50.

Poids des testicules : I., 43 milligrammes; T., 63 milligrammes.

Poids des V. S. : I., 2 mmg. 75; T., 6 mmg. 50.

Réaction *négative*.

La malade reste encore quelque temps en observation : le corps utérin régresse peu à peu, et aucun signe de grossesse n'apparaît.

OBSERVATION XXI.

Jeune femme, oligoménorrhéique. Les époques menstruelles sont assez régulièrement espacées, mais de très courte durée (un jour en moyenne).

Opérée en 1929 d'un kyste ovarien.

D. R. : 5-6 janvier.

Après un retard de quinze jours, le 23 février, la malade vient nous consulter parce qu'elle croit être enceinte, d'autant plus qu'elle ressent depuis deux ou trois jours quelques légers troubles (nausées, vomissements, irritabilité).

Elle croit même avoir grossi un peu (p).

L'examen ne permet pas de conclure nettement en faveur d'une grossesse. Cependant, l'utérus semble un peu gros et la pointe du col légèrement ramollie.

Réaction de Brouha-Simonnet. Après une série de 6 injections

à une souris de 6 grammes, on obtient un résultat absolument *négatif*.

Poids de la souris : 6 gr. 50.

Poids des testicules : 24 mmg. 50.

Poids des V.-S. : 4 mmg. 75.

(Pas de témoin.).

Ce résultat ne laisse pas de nous surprendre un peu. Le 27 février, à titre de vérification, on prélève un nouvel échantillon d'urine pour faire une deuxième série d'injections à un souriceau de 7 grammes. Après 7 injections, on obtient de nouveau un résultat *négatif*.

Poids de la souris : 8 gr. 50.

Poids des testicules : 42 milligrammes.

Poids des V. S. : 2 mmg. 50.

Le 20 mars : La malade accuse encore des troubles dyspeptiques; les règles n'ont point reparu. Elle se croit toujours enceinte et nous nous demandons si nous ne sommes point en présence d'une défaillance de la méthode.

Cependant, à l'examen, l'utérus n'augmente point de volume, et l'on découvre dans le cul-de-sac, accolée à la paroi du bassin, une masse assez volumineuse, dure, non douloureuse, nettement séparée du corps utérin.

Nous conseillons à la malade d'aller consulter le chirurgien qui l'a déjà opérée en 1929, ce qu'elle omet probablement de faire, car à partir de ce moment-là nous la perdons complètement de vue.

OBSERVATION XXII.

Femme de 35 ans.

Premier enfant mort à 10 mois; deuxième enfant, né mort et macéré.

La malade, qui n'a pas vu ses règles depuis le 24 septembre, vient consulter le 24 février; son abdomen aurait légèrement grossi jusqu'au début de janvier, mais, depuis cette époque, il a cessé d'augmenter de volume et aurait même actuellement tendance à diminuer (p).

Elle se croit enceinte, mais n'a jamais senti remuer.

Colostrorrhée. Troubles sympathiques nuls.

Corps utérin un peu gros, comme un utérus gravide de deux mois et demi à trois mois. Consistance un peu molle au niveau de l'isthme. Auscultation négative.

La réaction de Wassermann est fortement positive et la malade suit un traitement au sulfarsénol.

Le diagnostic est hésitant. Il n'y a peut-être pas grossesse. S'il y a grossesse, elle est beaucoup plus jeune que ne le comporte l'âge des règles, ou alors l'œuf a succombé à l'infection syphilitique.

Les antécédents (fœtus macéré), la réaction de Wassermann, nous font plutôt pencher en faveur de cette dernière hypothèse.

Réaction de Brouha-Simonnet : 10 injections à un souriceau de 6 g. 50.

Lè onzième jour, résultat :

Poids de la souris, 8 grammes;

Poids des testicules, 46 milligrammes;

Poids des V. S., 4 milligrammes.

(Pas de témoin.)

La réaction, *négative*, indique soit que la malade n'a jamais été enceinte, soit qu'elle a fait un avortement, soit qu'elle porte un fœtus mort *in utero*.

Elle ne donne pas plus de précision, mais nous sommes sûr qu'il n'y a pas grossesse en évolution.

La malade est revue ultérieurement : l'utérus diminue de volume et reprend peu à peu des dimensions normales.

OBSERVATION XXIII.

Jeune femme ayant déjà un enfant de 5 ans.

Envoyée par son médecin à l'hôpital pour kyste de l'ovaire.

Les règles sont très irrégulières depuis la grossesse, mais surtout depuis que la tumeur a commencé à se développer.

La malade est en état d'aménorrhée presque complète depuis trois mois.

A signaler, en outre, des douleurs pelviennes et quelques troubles dyspeptiques (nausées, vomissements).

La tumeur est médiane, un peu plus développée à gauche cependant, remontant jusqu'à l'ombilic, à contours irréguliers, mate, plutôt rénitente que fluctuante dans son ensemble.

Le toucher ne permet pas de sentir la tumeur, trop élevée, et d'étudier ses rapports avec l'utérus. Le corps utérin est abaissé, le col petit et dur.

Le diagnostic clinique de kyste de l'ovaire est à peu près évident.

La coexistence d'une grossesse est peu probable.

Nous pratiquons une *Réaction de Brouha-Simonnet*, mais dans un but purement spéculatif, la malade devant être opérée le lendemain de son entrée à l'hôpital.

L'intervention montre l'existence d'un volumineux kyste mucoïde, multilobé, à gauche, et d'un petit kyste dermoïde avec productions ectodermiques à droite. L'utérus n'est évidemment point gravide.

Notre série d'injections, faite à une souris mâle de 6 g. 50, aboutit d'ailleurs à un résultat franchement *négatif*. Après 10 injections d'urine :

Poids des testicules, 43 milligrammes;

Poids des V. S., 1 mg. 50.

Malgré l'inutilité de l'épreuve dans le cas particulier, nous avons tenu à nous assurer que la réaction était bien négative dans le cas de kystes ovariens, mucoïdes et dermoïdes.

OBSERVATION XXIV.

Secondipare. Premier enfant vivant, bien portant, 3 ans.

D. R., 4-7 août.

Menstruation assez régulière auparavant.

Vers le 20 décembre, la gestante aurait senti remuer, mais pendant deux ou trois jours seulement. (p).

Vers le 10 janvier, elle perd un peu de sang et entre en observation à Canolle.

A son entrée (15 janvier), les bruits du cœur fœtal ne sont pas entendus, la malade ne sent pas remuer et elle dit que son ventre diminue (p).

L'expression des mamelons laisse sourdre un peu de colostrum.

L'examen donne des renseignements très imprécis : une très forte adiposité de la paroi abdominale gêne la palpation, et on ne peut repérer exactement la situation du fond utérin.

Au toucher, le col est très mou.

Plusieurs examens successifs, pratiqués en série pendant six semaines, ne montrent pas de changement notable d'une fois à l'autre.

On hésite entre deux hypothèses : la grossesse est-elle plus jeune que la malade ne l'affirme (moins de quatre mois), ou bien est-elle arrêtée dans son évolution ?

Réaction de Brouha-Simonnet : 8 injections à un souriceau de 6 gr. 50.

Le neuvième jour :

Poids de la souris, 7 grammes;

Poids des testicules, 30 milligrammes;

Poids des V. S. : 17 mg. 50.

(Pas de témoin.)

Ce résultat, *positif*, confirme la première hypothèse.

Il est vraisemblable que la grossesse n'a pas débuté immédiatement après la cessation des règles, et que les prétendus mouvements actifs perçus en décembre n'étaient que de simples contractions intestinales (!).

La malade rentre chez elle et vient se faire examiner périodiquement aux consultations de la Clinique d'accouchements.

Les bruits du cœur fœtal ne tardent pas à être entendus (27 mars) : la grossesse se confirme.

OBSERVATION XXV.

Primigeste de 30 ans.

D. R. du 20 au 27 novembre.

Les époques menstruelles étaient habituellement assez régulières, mais abondantes.

En janvier, survient une hémorragie qui se prolonge pendant quinze jours.

La malade vient consulter le 2 mars parce qu'elle croit être

enceinte. Picotements au niveau des seins; troubles sympathiques légers.

Examen : utérus un peu gros; noyau fibromateux dans la paroi utérine, du côté droit; pointe du col à peine ramollie.

On croit qu'il y a coexistence de fibrome et grossesse.

Réaction de Brouha-Simonnet : 7 injections à une souris mâle de 7 grammes.

Le huitième jour :

Poids des testicules, 47 milligrammes;

Poids des V. S., 28 milligrammes.

(Pas de témoin.)

Réaction *positive*.

Confirmation clinique ultérieure.

OBSERVATION XXVI.

IV-geste. Deux accouchements normaux et un avortement de deux mois.

D. R., 19-21 janvier.

Les règles de février ne sont pas arrivées à la date prévue. Mais, à partir du 26, est survenue une métrorragie peu abondante, discontinue, de sang noirâtre, qui se prolongea jusqu'à l'entrée de la malade à l'hôpital le 5 mars.

Des petites douleurs sont apparues, siégeant dans la région hypogastrique, prédominant à gauche et s'irradiant au pli de l'aîne du même côté.

Le 1^{er} mars, au milieu d'une crise douloureuse, la malade expulse des lambeaux de membranes.

Le 5 au matin, survient une crise très douloureuse, accompagnée de vomissements et de syncope. La malade est alors dirigée sur l'hôpital.

Examen. — Corps et col utérin de consistance ferme.

Culs-de-sac postérieur et latéral droit libres; pas d'hématocèle.

Le cul-de-sac gauche est le siège d'une tumeur arrondie, du volume d'une noix, légèrement mobilisable, peu douloureuse, séparée de l'utérus par un sillon.

Quel diagnostic porter ?

Avortement banal compliqué de salpingo-ovarite gauche ?

Nous penchons plus volontiers en faveur d'une grossesse extra-utérine. L'histoire est d'ailleurs assez classique.

Mais l'expulsion d'une caduque et surtout la crise syncopale de la veille nous portent à croire que la grossesse est interrompue (avortement tubaire probable). De toutes façons, il faut intervenir.

Bien que, du fait de cette intervention urgente, l'intérêt pratique d'une recherche biologique soit nul, nous prélevons des urines en vue d'un *test de Brouha-Simonnet* :

Souriceau de 8 grammes, 7 injections.

Le huitième jour :

Poids de la souris, 10 grammes;

Poids des testicules, 45 milligrammes;

Poids des V. S., 32 milligrammes.

Réaction *positive*.

Une réaction d'Aschheim-Zondek, pratiquée concurremment, a échoué, les souris injectées étant mortes au cours de l'expérience. L'intervention chirurgicale, pratiquée le soir même du prélèvement d'urine, a montré qu'il existait un épanchement de sang dans le péritoine : il s'agissait donc bien d'un avortement tubaire.

La réaction positive indique que la mort de l'œuf était toute récente (depuis moins de cinq jours).

Ainsi, dans aucune de nos expériences, nous n'avons trouvé la méthode en défaut.

Dans un cas, cependant, la réaction s'est révélée douteuse (obs. IX) et il a fallu faire une réaction complémentaire; mais les souris pesaient 18 grammes.

Et maintenant, que faut-il penser de la méthode de Brouha-Simonnet ? Est-elle préférable à celle des biologistes berlinois ? Ne risque-t-elle pas d'être délaissée depuis les récentes découvertes d'Adèle Brouha ?

Critique de la méthode.

1° *Le test est-il précoce ?* — Il est aussi précoce que le test d'Aschheim-Zondek.

Comme ce dernier, il permet de faire un diagnostic de grossesse aussitôt après la première menstruation manquante, ainsi que le prouvent nos observations VIII et XI.

2° *Le test est-il fidèle ?* — Nous n'avons jamais obtenu une seule réponse négative en cas de grossesse confirmée et en évolution.

A l'inverse de la réaction d'Aschheim-Zondek, qui peut se montrer négative à la fin de la grossesse, le test de Brouha-Simonnet semble rester toujours positif jusqu'à la fin de la gestation : nous l'avons vérifié sur 5 cas de grossesses à terme.

La méthode paraît donc plus sensible que celle des auteurs allemands.

D'autre part, une réaction négative possède, semble-t-il, une valeur absolue : nous sommes sûr que, dans ce cas, il n'y a pas grossesse en évolution.

3° *Le test est-il commode, pratique ?*

Avantages : La substitution de l'animal mâle à l'animal femelle impubère présente des avantages importants :

a) Elle supprime toutes les *causes d'erreur* et tous les cas douteux dus à la présence très fréquente de *folliculine* dans les urines examinées;

b) Elle permet de faire systématiquement le diagnostic par le *simple examen macroscopique*, avec une approximation confinant à l'entière certitude. La lecture des réactions est d'une extrême facilité;

c) Elle permet d'employer sans inconvénient des animaux *ayant nettement franchi l'âge de la puberté*. Seuls ceux de plus de 20 grammes doivent être éliminés. On a donc une assez grande latitude dans le choix des animaux;

d) Elle permet de poser le diagnostic par l'emploi d'un *seul animal d'expérience*. Une épreuve d'Aschheim-Zondek nécessite au moins 4 ou 5 souris.

Inconvénients : a) Le point faible de la méthode, au point de vue pratique, c'est sa *lenteur relative*. La réaction demande un délai d'au moins sept à neuf jours pour donner une réponse nette et décisive, alors que cinq jours suffisent avec la souris femelle impubère, et deux jours avec la lapine.

Aussi la méthode ne nous semble-t-elle pas pouvoir être appliquée dans les cas où le diagnostic s'impose d'urgence.

b) D'autre part, G. Laurent émet l'opinion que les *variations individuelles des vésicules séminales* sont beaucoup trop étendues pour pouvoir servir de test scientifique, et qu'il est nécessaire de s'appuyer sur un examen histologique : recherche des mitoses au niveau des glandes vésiculaires, recherche des spermatozoïdes au niveau du canal déférent, et non dans la cavité des vésicules séminales.

La nécessité de cet examen microscopique, si elle était absolue, ferait disparaître le principal avantage de la méthode, la simplicité; il ne nous semble pas cependant qu'elle s'impose d'une façon habituelle.

4° *Le test est-il spécifique ?* — Brouha, Simonnet et Hinglais n'ont jamais trouvé de réactions positives en dehors de la grossesse. Nous-même n'en n'avons pas constaté.

Est-ce à dire qu'il n'existe aucune cause d'erreur possible ? Rien ne permet de l'affirmer tant que nous ne serons pas fixés définitivement sur la nature de l'hormone, ou des hormones, contenues dans l'urine gravidique.

Si cette urine ne contenait que des hormones d'origine placentaire, la question serait toute simple; nous serions sûrs que dans ce cas, une réaction positive ne pourrait avoir d'autre signification que grossesse ou mâle.

Mais s'il est vrai que l'urine contient des hormones anté-hypophysaires, la question se complique, car il existe d'autres états que la grossesse où ces hormones sont éliminées en excès : certaines tumeurs, certains troubles du développement, certaines insuffisances endocriniennes.

Puisque c'est le même principe actif qui régit l'ensemble des modifications anatomiques observées chez les animaux des deux sexes, il ne semble pas impossible, *a priori*, que les réactions positives aberrantes obtenues avec la femelle ne se retrouvent point avec le mâle.

La statistique d'Aschheim et Zondek accuse quatre cas de réactions positives aberrantes avec la souris femelle sur envi-

ron 500 observations. Brouha, Hinglais et Simonnet n'en ont pas observé avec la souris mâle, mais leur statistique est un peu moins étendue.

Bauer et Borrien, ayant eu l'occasion de mettre le test à l'épreuve un grand nombre de fois, ont été conduits à des constatations et à des conclusions qu'ils ont communiquées dernièrement à l'Académie de médecine (mars 1934).

Ils ont toujours obtenu des diagnostics exacts, tant positifs que négatifs, mais à la condition d'opérer simultanément sur trois souris, car ils ont vu, quoiqu'assez rarement, l'une d'elles réagir par une forte hypertrophie vésiculaire dans quelques cas où il s'avéra par la suite qu'une grossesse n'était pas en cause : par suite, en n'opérant que sur une souris, on risquerait parfois d'être induit en erreur par ces sortes de réactions aberrantes qui, isolées, ne doivent pas être tenues pour significatives.

Donc, si la réaction n'est pas uniformément positive ou négative avec les trois animaux inoculés, on doit pratiquement, d'après Bauer et Borrieu, regarder l'épreuve comme négative ou pour le moins très douteuse. Il convient, au surplus, de la répéter ou, mieux encore, de recourir pour complément d'enquête à une réaction d'Aschheim et Zondek.

Quelles sont les causes d'erreur en pareil cas ?

Variations individuelles des vésicules séminales ? Hypersécrétion transitoire d'hormone dans certains états autre que la gravidité ? Quelles que soient les raisons invoquées, il ne nous semble pas superflu d'inoculer en même temps deux ou mieux trois animaux pour une même expérience, afin de donner au test de Brouha le maximum de garanties.

En résumé, le test de Brouha et Simonnet présente sur celui d'Aschheim et Zondek des avantages incontestables. Il n'est cependant pas à l'abri de toute critique, et rien ne permet de supposer, jusqu'à plus ample informé, qu'il soit plus étroitement spécifique de la gravidité.

DES INDICATIONS DE LA METHODE DES TESTS-ANIMAUX

Quelles indications la méthode des tests-animaux est-elle susceptible de recevoir en pratique ? A quel procédé devra-t-on accorder la préférence ?

Nous estimons que la méthode peut rendre des services :

- 1° En obstétrique;
- 2° En gynécologie;
- 3° En médecine légale.

I. — En obstétrique.

Nombre de femmes habituellement bien réglées viennent consulter leur médecin quand elles s'aperçoivent que leurs règles ne sont pas apparues à la date prévue. Un retard de huit jours suffit souvent à les convaincre d'un début de grossesse.

Le praticien, lui, n'est pas aussi affirmatif ; la forme, le volume et la consistance de l'utérus ne sont pas sensiblement modifiés ; les troubles sympathiques, les symptômes mammaires n'ont point encore fait leur apparition, et il serait imprudent de se baser sur cette seule aménorrhée de quelques jours pour porter un diagnostic ferme. La malade sera conviée à une série d'entrevues successives et régulièrement espacées, ce qui permettra au médecin de voir apparaître un à un les divers signes grâce auxquels il pourra étayer peu à peu le diagnostic de grossesse... Encore, dans certains cas, on ne pourra affirmer le diagnostic qu'après avoir perçu les bruits du cœur fœtal.

On conçoit l'intérêt d'une méthode qui, en quelques jours, donnerait une réponse définitive. La radiographie est quelquefois utilisée en vue du diagnostic de la grossesse, mais les images des parties fœtales ne sont jamais nettes avant trois mois et demi.

Avec les tests-animaux, nous avons, au contraire, à notre disposition une méthode excellente, dont l'utilité apparaît d'autant mieux qu'on se heurte parfois à des difficultés d'interprétation clinique presque insurmontables.

Ainsi certaines femmes atteintes d'anémie, de chlorose, de tuberculose, sont fréquemment aménorrhéiques. Il existe, en outre, très souvent chez elles des symptômes digestifs et nerveux qui peuvent être attribués à des troubles sympathiques de la grossesse.

D'autres ont de l'insuffisance ovarienne, ou allaitent, ou sont à l'époque de la ménopause. Elles ont des menstruations insuffisantes ou nulles et, en même temps, présentent de l'embonpoint. N'ayant plus leurs règles et constatant une augmentation du volume de leur ventre et de leurs seins, elles se croient enceintes, surtout si elles désirent vivement avoir un enfant.

L'aménorrhée peut encore se rencontrer chez les jeunes mariées, à la suite de fatigues, de changement d'existence.

Inversement, des femmes viennent consulter, se plaignant de pertes sanguines. Il ne faut pas se hâter de rejeter le diagnostic de grossesse. Ces pertes peuvent être dues à un certain degré d'endométrite gravidique.

Enfin, il faut se méfier de certaines femmes qui, se sachant enceintes, affirment qu'elles ne le sont pas, et trompent sciemment le médecin, dans l'espoir que celui-ci introduira un instrument, hystéromètre ou curette, dans la cavité utérine. Il sera toujours possible, sous prétexte d'un banal examen chimique, de recueillir des urines, avec lesquelles on pourra pratiquer un test de A. Brouha ou de Brouha-Simonnet.

Dans un autre ordre de faits, il est du plus haut intérêt,

afin de prendre toutes décisions thérapeutiques opportunes, de faire aussi précocement que possible le diagnostic de grossesse chez les femmes atteintes d'affections chroniques sérieuses : cardiopathies mal compensées, tuberculose pulmonaire.

Si la syphilis est soupçonnée, comme dans plusieurs de nos observations, on n'attendra pas plus longtemps pour commencer un traitement spécifique énergique, afin de donner au produit de conception le maximum de chances de résister à l'infection.

Si l'on a des raisons de croire que le fœtus a succombé *in utero*, une réaction négative indiquera la cessation de la vie du fœtus, l'arrêt de la grossesse depuis au moins une semaine.

Signalons encore les erreurs auxquelles peut donner lieu la grossesse nerveuse, et nous comprendrons jusqu'à quel point l'obstétrique peut bénéficier de la mise en pratique des méthodes nouvelles de diagnostic biologique.

Quel procédé choisirons-nous dans les cas de diagnostic purement obstétrical ?

Le procédé de Brouha-Simonnet nous semble devoir être le plus communément appliqué. Un délai de huit jours sera fort bien accepté par la malade. De plus, ce test nous paraît le plus fidèle et surtout le plus commode.

En pratique, voilà comment on pourra procéder :

Pas de cathétérisme vésical, parfois mal accepté. Confier à la malade un flacon stérile, qui sera rapporté le lendemain matin et le matin du quatrième jour de l'expérience, avec un peu d'urine émise aussi proprement que possible à la première miction et avant toute ingestion de liquide. Ces précautions suffiront en général.

II. — En gynécologie.

De nombreuses affections utérines et péri-utérines peuvent être confondues avec la grossesse.

Le diagnostic entre grossesse et fibrome utérin est parfois

très difficile; surtout chez les femmes aux environs de la ménopause.

Une réaction biologique sera parfois très utile pour démontrer l'existence d'une grossesse compliquant un volumineux fibrome.

L'épreuve servira encore à différencier une grossesse au début d'une métrite parenchymateuse, ou la congestion du col, l'augmentation de volume du corps, peuvent prêter à confusion.

Chez une femme un peu âgée, un cancer du corps de l'utérus peut être pris pour une grossesse compliquée d'endométrite.

Dans l'hématométrie, la confusion est également possible.

Une indication fréquente de la méthode est celle-ci : c'est lorsqu'il s'agit de différencier une tumeur annexielle constituée par un hydrosalpinx ou un kyste de l'ovaire adhérent à l'utérus et une grossesse en évolution.

Mais il faut bien savoir qu'une réponse positive n'élimine pas la coexistence possible de la tumeur juxta-utérine à laquelle on avait pensé.

On hésite souvent encore entre une grossesse extra-utérine avant la rupture et une salpingite compliquant un avortement banal. De quelle utilité est la réaction en pareil cas?

Réaction positive signifie grossesse en évolution. Mais il ne faut pas se hâter de conclure : grossesse ectopique. Il peut fort bien s'agir d'une grossesse intra-utérine coexistant avec une annexite.

Réaction négative signifie absence de grossesse en évolution. Ce qui n'implique pas qu'une des trompes n'ait point été gravide, mais dans ce cas l'œuf est mort il y a hémato-salpinx, avortement tubaire, hémato-cèle. De toute façon, il faudra intervenir.

Aussi croyons-nous qu'on ne doit pas attendre du laboratoire qu'il vienne éclairer un diagnostic d'intervention : c'est là le rôle de la clinique.

Cependant, en présence des cas semblables, on reste le

plus souvent pendant quelques jours dans l'expectation armée; la malade, mise en observation, est soumise au traitement médical. Le clinicien profitera de ce délai pour demander les recherches biologiques nécessaires, dont il interprétera les résultats et qui pourront lui aider à formuler un diagnostic avant de recourir à l'acte opératoire.

Rappelons encore un cas où la positivité de la réaction a un très grand intérêt, à la fois diagnostique et pronostique. Ce sont les cas de môle et de dégénérescence chorio-épithéliomateuse consécutive.

A quel test donnera-t-on la préférence en gynécologie?

Si le diagnostic n'est pas très urgent (grossesse ou fibrome, grossesse ou métrite), on pourra se contenter d'une épreuve d'Aschheim-Zondek, ou de Brouha-Simonnet. Dans le cas contraire, il y aura lieu d'employer la méthode très rapide d'Adèle Brouha, à laquelle on conjuguera, pour plus de sûreté, l'un des tests-souris (souriceau de préférence).

Ainsi, par ses indications nombreuses, par son exactitude presque parfaite, la méthode des tests représente un progrès énorme dans l'établissement du diagnostic obstétrical et gynécologique et facilite, en les limitant, les précisant, les indications thérapeutiques.

III. — En médecine légale.

Le diagnostic de la grossesse s'impose en médecine légale dans un grand nombre de circonstances. Mais les sanctions judiciaires ne peuvent reposer que sur une base solide : aussi, pour formuler ses conclusions, le médecin légiste ne doit-il retenir que les seuls signes de certitude : ballottement fœtal, perception des mouvements du fœtus, auscultation des bruits du cœur, radiographie. Tant que ces signes ne peuvent être constatés, le médecin légiste ne peut formuler le diagnostic de grossesse qu'avec la plus extrême réserve, et il demandera à revoir la femme au bout d'un mois, deux mois, jusqu'au moment de l'apparition d'un signe de certi-

tude, qu'il aura constaté lui-même. On conçoit l'intérêt d'une méthode biologique sûre qui permettrait en quelques jours d'affirmer ou de nier l'existence d'une grossesse.

L'avenir nous apprendra si l'on peut accorder une confiance absolue à la méthode des tests-animaux. Nous ne voulons pas préjuger de son succès futur, mais il ne nous paraît pas impossible que, d'ici quelques années, ce procédé trouve en médecine légale une grande partie de ses indications.

C'est ainsi que le diagnostic de grossesse peut être nécessaire pour éviter une fausse inculpation d'avortement, ou encore pour apprécier les conséquences du viol et de l'attentat à la pudeur.

Certaines femmes mariées, pour détourner une succession, simulent une grossesse, ayant l'intention de présenter comme leur enfant un nouveau-né abandonné par une fille-mère.

La grossesse est quelquefois une raison de demande de dispense de parenté dans le mariage : en pareil cas peut-être vaudrait-il mieux ne pas attendre avec trop d'insistance l'apparition des signes de certitude!

Certaines questions de donations, d'héritages, restent en suspens pendant des mois, parce qu'on attend que les signes d'une grossesse se précisent. Dans tous ces cas une épreuve de Brouha-Simonnet, répétée au besoin deux ou trois fois à quelques jours d'intervalle, apportera, si les résultats sont concordants, un appoint des plus sérieux à l'établissement du diagnostic.

Peut-être les tests-animaux seront-ils considérés un jour comme le premier des signes de certitude de la grossesse. Pour l'instant, il nous semble plus sage de ne pas l'affirmer, et nous croyons que, pendant longtemps encore, le médecin légiste recourra plus volontiers à la recherche des signes objectifs de la grossesse qu'aux méthodes de laboratoire, réputées même les plus fidèles.

CONCLUSIONS

I. — On peut aujourd'hui, et dans l'état actuel des faits, considérer le diagnostic biologique de la grossesse comme résolu.

Le clinicien dispose désormais d'une méthode très simple et très commode permettant d'affirmer ou de rejeter le diagnostic de grossesse dès le quinzième jour avec une certitude quasi absolue. Il semble, en effet, que les causes d'erreur soient infiniment rares : réactions négatives au cours de la grossesse, réactions positives en dehors de la grossesse.

II. — Demain cette méthode sera admise dans la pratique courante. Ses indications, nombreuses et variées, seront tirées principalement de l'obstétrique. Mais la gynécologie et même la médecine légale pourront parfois trouver en elle un précieux concours.

III. — Parmi les trois procédés décrits, lequel préférons-nous ? Deux considérations devront nous guider dans ce choix :

- l'urgence du diagnostic;
- la facilité matérielle de l'exécution.

1° Si le diagnostic est urgent (certaines affections gynécologiques), en vue d'une intervention possible ou tout au moins d'une surveillance étroite de la malade, on emploiera le test-lapine d'A. Brouha, qui donne une réponse en 48 h.

2° Si l'urgence ne se pose pas, il vaudra mieux recourir au test-souris, car la souris est un animal de laboratoire

facile à se procurer et surtout à élever, et la technique des injections est des plus simples.

- a) Le test-souris femelle d'Aschheim-Zondek, qui demande un délai de 5 jours, pourra être utilisé dans les laboratoires;
- b) Mais le test-souriceau, quoiqu'un peu moins rapide, ralliera les suffrages de tous les praticiens, tant la technique en est simple et l'interprétation aisée.

VU, BON A' IMPRIMER ;
Vu : *Le Doyen,* *Le Président,*
C. SIGALAS. J. ANDÉRODIAS.

VU, ET PERMIS D'IMPRIMER :
Bordeaux, le 14 avril 1931.
Le Recteur de l'Académie,

F. DUMAS.

BIBLIOGRAPHIE

Jusqu'en 1914 :

ECALLE. — Thèse Paris, 1917. Doin et fils.

En particulier :

FIEUX et MAURIAC. — De la possibilité d'une toxémie villose et d'un séro-diagnostic de la grossesse dans les premiers mois de la gestation. *Ann. de gyn. et d'obst.*, févr. 1910, p. 65.

— Nouvelles recherches sur la présence des anticorps chorio-villeux chez la femme enceinte des premiers mois. *Ann. de gyn. et d'obst.*, mai 1912, p. 257.

ABDERHALDEN. — Les ferments de défense de l'organisme, trad. Ecalle. Doin, 1914.

A partir de 1914 :

ARON (M.) et KLEIN (M.). — Sur la présence, dans l'urine humaine, d'une substance douée de la même action sur la thyroïde que l'extrait préhypophysaire et sur l'interprétation de la réaction de diagnostic de la grossesse. *C. R. Soc. de biol.*, 1930, I, 702.

ASCHHEIM (S.) et ZONDEK (B.). — Schwangerschaftsdiagnose aus dem Harn (durch Hormonnachweis). *Klin. Wochenschr.*, 1928, n° 1, 8, 9.

— Das Hormon des Hypophysen-Vorderlappens. *Klin. Wochenschr.*, 1928, n° 18, 831, 935.

— Der Schwangerschaftsdiagnose aus dem Harn (durch Nachweis des Hypophysen-Vorderlappens). *Klin. Wochenschr.*, 1928, nos 30 et 31, 22 et 29 juillet.

ASCHHEIM. — Meine Schwangerschaftsdiagnose durch Hormonnachweis in Harn. *Zeitschr. f. arztl. Fortbildung*, 1929, 1, 5-9.

— *Klin. Wochenschr.*, 1930, n° 6, 245-248; n° 9, 383-386.

BAR et ECALLE. — De l'utilisation pour le diagnostic de la grossesse des récentes découvertes biologiques. *Arch. mens. d'obst. et de gyn.*, juillet 1919, p. 372.

BAUER et BORRIEN. — Remarques sur l'éventualité de réactions aberrantes dans le diagnostic biologique de la grossesse par injections d'urine à la souris mâle. *Bull. de l'Acad. de Méd. de Paris*, 10 mars 1931, et *Rev. prat. de biol. appliquée à la clinique et à la thérapeutique*, mars 1931.

BOURG. — La valeur du diagnostic biologique de la grossesse par la méthode d'Aschheim-Zondek et ses indications cliniques. *Bruxelles Médical*, 27 nov. 30.

BRINDEAU. — *C. R. Soc. de Gyn. de Paris*, séance du 7 janvier 1930.

BROUHA (Adèle). — Diagnostic de la grossesse par le test hormonal lapine. *C. R. Soc. de Biol.*, janv. 1931, CVI, 6.

BROUHA (L.) et SIMONNET (H.). — Sur le mode d'action de certains extraits du lobe antérieur d'hypophyse. *C. R. Soc. de biol.*, 1928, XCIX, 759.

— *C. R. Soc. de biol.*, 1928, XCIX, 1769.

— *C. R. Soc. de biol.*, 1928, XCIX, 1384.

— *C. R. Soc. de biol.*, 1929, CI, 368.

— Le rôle endocrinien du lobe antérieur de l'hypophyse. *Liège médical*, 1928, n° 44.

— Rapports entre l'hypophyse et les organes génitaux de la femme (partie physiologique). *Gyn. et obst.*, 1929, XX, n° 2, 129, 189.

— Hormone antéhypophysaire et tractus génital mâle. *C. R. Assoc. des physiol.* III^e réunion, 8-11 avril 1929, 53, 57.

— Nouvelles recherches concernant l'action de l'urine de femme enceinte sur le tractus génital mâle. *C. R. Soc. de biol.*, 1930, CIII, 558.

— Nouvelles recherches concernant l'action de l'urine de femme enceinte sur le tractus génital femelle. *C. R. Soc. de biol.*, 1930, CIII, 561.

— Comparaison de l'action de l'urine de femme enceinte sur le tractus génital mâle et sur le tractus génital femelle. *C. R. Soc. de biol.*, 1930, CIII, 661.

- BROUHA (L.), HINGLAIS (H.) et SIMONNET (H.). — L'action de l'urine de femme enceinte sur le tractus génital de la souris, et en particulier de la souris mâle. Son utilisation pour le diagnostic biologique de la grossesse. *Bull. Acad. de méd. de Paris*, séance du 28 janv. 1930, t. CIII, n° 4, 150, 160.
- Le diagnostic biologique de la grossesse. *Paris médical*, 10 mars 1930.
- FIEUX et MAURIAC. — A propos du séro-diagnostic de la grossesse. *Gaz. hebdomadaire des sciences médicales de Bordeaux*, 1919, p. 329.
- HINGLAIS (H.). — Diagnostic biologique de la grossesse. *Journ. méd. franç.*, janv. 1931, XX, n° 1, p. 16.
- KREIS. — *Rev. franc. de gyn. et d'obst.*, mars 1930, juin 1931.
- LAURENT (G.). — Réactions des vésicules séminales et du testicule (souris blanche) après injections d'urine de femme gravide et d'urine d'homme. *C. R. Soc. de biol.*, 1930, II, 104, 115.
- LOURIA et ROSENZWEIG. — The Aschheim-Zondek Hormone Test for Pregnancy. *Journ. Amer. Med. Assoc.*, 1928, 91, 1988.
- MARTINS. — Diagnostico hormonal da gravidez pe la prova de Aschheim e Zondek. *Brasil Medico*, 1929, 43, 404-407.
- PERALTA RAMOS et ROTH. — L'hormone du lobe antérieur de l'hypophyse dans le diagnostic de la grossesse. *Revue Sud-Américaine*, t. I, n° 1, janv. 1930.
- RATHERY et MOLLARET. — Hypophyse et infundibulo-tuber en 1930. *Paris médical*, 8 mai 1930.
- SIPDAL. — The Hormon Test for Pregnancy. *Journ. Amer. Med. Assoc.*, n° 41, 15 sept. 1928.
- A suggested test for Pregnancy. *Journ. Amer. Méd. Assoc.*, n° 90, 4 févr. 1928.
- SMITH et ENGLE. — Experimental evidence regarding the role of the anterior pituitary in the development and regulation of the genital system. *Amer. Journ. of Anat.*, 1927, 40, n° 2.
- VOSS et LOEWE. — Männliches Sexualhormon. *Klin. Wochenschr.*, 1930, n° II, 481-487.
- ZONDEK (B.). — Hormon des Hypophysen-Vorderlappens. *Klin. Wochenschr.*, 1930, 245; 1930, 393.

TABLE DES MATIÈRES

	Pages
<i>Préliminaires</i>	11
<i>Les recherches anciennes</i>	13
<i>Les recherches modernes</i>	17
Le diagnostic de la grossesse par la recherche des hormones spécifiques	17
La folliculine	18
L'hormone du corps jaune	20
L'hormone antéhypophysaire	20
Discussion	23
<i>Les tests-animaux femelles</i>	27
Test d'Aschheim-Zondek (souris femelle impubère)	27
Test d'Adèle Brouha (lapine impubère)	38
<i>Les tests-animaux mâles</i>	47
Test de Brouha-Simonnet (souris mâle)	47
<i>Des indications de la méthode des tests-animaux</i>	76
En obstétrique	76
En gynécologie	78
En médecine légale	80
<i>Conclusions</i>	83
<i>Bibliographie</i>	85

